

ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DE MATÉRIAS-PRIMAS E FORMULAÇÕES DE UMA FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO NA CIDADE DE VENÂNCIO AIRES/RS

Camila Henn¹, Gabriela Kniphoff da Silva Lawisch², Mônica Jachetti Maciel³

Resumo: O processo de produção de medicamentos e demais produtos é controlado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio da RDC n° 67/2007 de Boas Práticas em Manipulação, que estabelece normas para todo o processo, assegurando a qualidade e eficácia dos produtos manipulados. Porém, a presença constante de microrganismos no ar e em superfícies inanimadas torna o controle de qualidade mais complexo. A utilização de produtos contaminados por microrganismos diversos pode causar patologias aos seus consumidores, intoxicações em decorrência da intensa proliferação do microrganismo patogênico e infecções com quadros geralmente associados a diarreias, dores abdominais intensas, febre e desidratação são os mais comuns. Em casos mais graves podem surgir doenças como Pneumonia, Desintérias bacterianas, entre outras. Medicamentos manipulados podem ser uma fonte de contaminação por estes microrganismos patogênicos, diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar a qualidade de matérias-primas e formulações de uma farmácia de manipulação da cidade de Venâncio Aires. Foram coletadas dez amostras de matérias-primas e dez amostras de suas respectivas formulações. As amostras foram submetidas aos testes microbiológicos de contagem padrão de microrganismos mesófilos aeróbios estritos e facultativos viáveis, contagem de coliformes totais e termotolerantes, contagem de bolores e leveduras e avaliação da presença de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Entre as amostras analisadas, observou-se crescimento microbiológico significativo apenas na amostra de Paracetamol em Ágar PDA para pesquisa de bolores e leveduras com crescimento de $2,0 \times 10^4$ UFC/g na amostra de matéria-prima e de $2,5 \times 10^4$ UFC/g na amostra manipulada. As demais matérias-primas, Metildopa, Finasteride, Ciprofibrato, Itraconazol, Tadalafila, Lactase, Cetoconazol, Aciclovir e Colágeno não tiveram crescimento algum ou não apresentaram crescimento significativo. Diante disso, foi possível concluir que a farmácia magistral que forneceu as amostras realiza o processo de manipulação dos seus medicamentos de forma adequada se enquadrando nos padrões de Boas práticas de Manipulação.

Palavras-chave: Contaminação Microbiológica. Boas práticas. Magistrais. Microrganismos patogênicos.

-
- 1 Biomédica, pela Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil. E-mail: camila.henn@universo.univates.br
 - 2 Biomédica, doutoranda em Genética e Biologia Molecular (UFRGS), professora do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) e do Centro de Ciências Médicas (CCM), da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil. E-mail: gkdsilva@univates.br
 - 3 Bióloga, doutora em Ciências Veterinárias (UFRGS), professora do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), do Programa de Pós- Graduação em Sistemas Ambientais Sustentáveis (PPGSAS), da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil. E-mail: monicajm@univates.br

-- ARTIGO RECEBIDO EM 28/11/2019. ACEITO EM 30/03/2020. --

MICROBIOLOGICAL ANALYSIS OF RAW MATERIALS AND FORMULATIONS OF A HANDLING PHARMACY IN VENÂNCIO AIRES/RS CITY

Abstract: the National Health Surveillance Agency (ANVISA) through RDC No. 67/2007 of Good Handling Practices, which establishes standards for the entire process, ensuring the quality and effectiveness of the products handled, controls the production process of drugs and other products. However, the constant presence of microorganisms in the air and on inanimate surfaces makes quality control more complex. The use of products contaminated by several microorganisms can cause pathologies to their consumers, intoxications due to the intense proliferation of the pathogenic microorganism and infections with conditions generally associated with diarrhea, intense abdominal pain, fever and dehydration are the most common. In more serious cases, diseases such as pneumonia, bacterial dysentery, among others, may appear. Manipulated drugs can be a source of contamination by these pathogenic microorganisms, therefore, this study aimed to evaluate the quality of raw materials and formulations of a manipulation pharmacy in the city of Venâncio Aires. Ten samples of raw materials and ten samples of their respective formulations were collected. The samples were submitted to microbiological tests of standard aerobic mesophilic microorganisms, total coliform and thermotolerant count, mold and yeast count, and evaluation of the presence of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Among the samples analyzed, significant microbiological growth was observed only in the Paracetamol sample on PDA Agar for mold and yeast growth of 2.0×10^4 CFU/g in the raw material sample and 2.5×10^4 CFU/g in the manipulated sample. The other raw materials, Methylodopa, Finasteride, Ciprofibrate, Itraconazole, Tadalafil, Lactase, Cetoconazole, Acyclovir and Collagen, showed no growth or no significant growth. Therefore, it was possible to conclude that the master pharmacy that provided the samples carries out the process of manipulation of its medicines in an appropriate manner, in accordance with the standards of Good Handling Practices.

Keywords: Microbiological Contamination. Good practices. Magisterial. Pathogenic microorganisms.

1 Introdução

As farmácias de manipulação ou magistrais como também são chamadas, demonstraram crescimento significativo após a década de 1980 e conforme dados da Associação Nacional das Farmácias Magistrais (ANFARMAG), nos dias atuais representam em torno de 10% do mercado de medicamentos no Brasil. Por meio do aumento do número de estabelecimentos desse setor no país, aumenta também a preocupação em relação a qualidade dos medicamentos produzidos e dispensados pelas farmácias de manipulação (BONFILIO et al., 2010).

Intoxicações por contaminação microbiológica acometem milhares de pessoas e são consideradas causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (FLORES; MELO, 2015). A contaminação de produtos manipulados pode ocorrer em qualquer etapa do seu processo de fabricação, quando não realizado da maneira correta, devido a sua complexidade, e por se tratar de um processo basicamente manual (BUGNO et al. 2005).

Dados demonstram que microrganismos, como bactérias e fungos, são causadores de diversas doenças na população, além de terem a capacidade de se multiplicar rapidamente, e permanecer viáveis durante determinado tempo em superfícies inanimadas, ou no ar. A contaminação por microrganismos patogênicos pode levar a sintomas como diarreia frequente, dores abdominais, febre, desidratação, irritações na pele e ainda causar doenças mais severas como Pneumonias, Desintérias, Micoses, entre outras. A importância da

transmissão de doenças infecciosas, principalmente pelas mãos, já foi tema de antigas discussões, mas permanece um tema atual, visto que continua uma das principais fontes de contaminação em ambientes relacionados à área da saúde. Tem-se então a necessidade de um cuidado muito especial, principalmente quando se trata de produção de medicamentos e sua possível contaminação (BUGNO et al., 2005; CRISLEY; FOTER, 1975; SASSI, 2010).

Produtos manipulados têm em sua composição uma diversidade de ativos e demais matérias-primas que tornam estes produtos uma fonte rica para o crescimento de microrganismos. Assim como, produtos que tem maior atividade de água, possuem maior chance de crescimento microbiológico (YAMAMOTO et al., 2004).

Os limites para presença de microrganismos em matérias-primas farmacêuticas são descritos pela Farmacopeia Brasileira. E sua regularidade é de fundamental importância, visto que a utilização de medicamentos acontece em todas as idades e para uma variedade de finalidades. (BRASIL, 2010; FERREIRA, 2008).

Como método de evitar qualquer tipo de irregularidade na produção de medicamentos pelas farmácias magistrais, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC nº 67/2007), de 8 de outubro de 2007 de Boas Práticas de Manipulação em Farmácias Magistrais (ALVES et al., 2009). Esse documento reúne um conjunto de normas que objetivam garantir que os produtos sejam continuamente manipulados e controlados, com padrões de qualidade de acordo com o uso pretendido e solicitado na prescrição (BRASIL, 2007). Este manual fornece protocolos que devem ser seguidos no decorrer de todo o processo de manipulação, do recebimento à dispensação do produto (BUSANELLO et al., 2017).

Diante do elevado risco de contaminação presente no processo de manipulação de medicamentos e cosméticos, julgou-se importante analisar se a matéria-prima recebida pela farmácia está de acordo com as normas relacionadas à presença de microrganismos e se há contaminação durante o processo de manipulação dos medicamentos na farmácia estudada. O presente estudo analisou a qualidade microbiológica das matérias-primas e de suas respectivas formulações de uma farmácia magistral localizada no município de Venâncio Aires.

2 Metodologia

2.1 Coleta de amostras

As amostras utilizadas nesta pesquisa foram adquiridas em uma farmácia de manipulação da cidade de Venâncio Aires. Foi realizada a coleta de dez amostras de matérias-primas que ainda não haviam sido utilizadas, com a embalagem fechada, recebidas direto de suas distribuidoras, e dez amostras de suas respectivas formulações após passarem pelo processo de manipulação.

2.2 Amostras selecionadas

Não foi utilizado amostras que necessitassem de refrigeração. Foram utilizadas amostras de Metildopa: anti-hipertensivo; Finasteride: tratamento da hiperplasia prostática benigna e calvice; Paracetamol: analgésico e antitérmico; Ciprofibrato: tratamento de hipertrigliceridemia severa isolada e hiperlipidemia mista quando a estatina ou outro tratamento eficaz são contraindicados ou não são tolerados; Itraconazol: tratamento de infecções fúngicas (micoses) da vagina, pele, boca, olhos, unhas ou órgãos internos; Tadalafila: tratamento da disfunção erétil; Lactase: para pessoas com intolerância a lactose; Cetoconazol: tratamento de certas infecções graves na pele causadas por fungos; Aciclovir: tratamento de *Herpes zoster* e *Herpes simplex*, e Colágeno: suplemento alimentar com função de recuperar fibras colágenas. Todas as matérias-primas foram manipuladas na forma de cápsulas e continham apenas o ativo.

2.3. Testes

Os testes realizados para pesquisa de microrganismos nas amostras magistrais tiveram seu embasamento por meio da instrução normativa nº 62, de 26 de agosto de 2003 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BRASIL, 2003) e em estudos como de PISANI e colaboradores (2007), ARAÚJO e colaboradores (2015) e MENDES e colaboradores (2014). Realizou-se contagem total de bactérias por meio do padrão de microrganismos mesófilos aeróbios estritos e facultativos, contagem de coliformes totais e termotolerantes, pesquisa de presença de *Escherichia coli*, presença de *Staphylococcus aureus*, presença de *Pseudomonas aeruginosa* e presença de bolores e leveduras.

2.4 Processamento das amostras

As amostras de matérias-primas foram todas coletadas e processadas no mesmo dia. Da mesma forma, sete dias após, as amostras de formulações foram adquiridas em conjunto e processadas em sequência.

Os dois tipos de amostras foram coletadas em frascos estéreis e levadas para análise no Laboratório de Microbiologia da Universidade do Vale do Taquari Univates. Os frascos estéreis com as amostras foram transportados em embalagem fechada, sem contato com o ambiente.

Todas as amostras foram processadas da mesma forma, por meio de duas diluições (10^{-1} e 10^{-2}) em peptona salina 0,1% e posterior semeadura em seus respectivos meios de cultivo.

A contagem total de bactérias foi feita em Plate Count Agar (PCA) por meio de semeadura por profundidade. Para a contagem de coliformes totais e termotolerantes, utilizou-se Violet Red Bile Agar (VRB) com semeadura em sobrecamada. A pesquisa de presença de *Escherichia coli* foi realizada por meio da utilização de colônias típicas e atípicas, quando presentes, do Ágar VRB, confirmadas em Caldo EC e repicadas em Caldo Ec Mug. Para a pesquisa de *Staphylococcus aureus*, foi feita semeadura por superfície em Ágar Baird-Parker. A pesquisa da presença de *Pseudomonas aeruginosa* foi feita em semeadura por

superfície em Ágar Cetrimide e para contagem de bolores e leveduras utilizou-se Potato Dextrose Agar (PDA), com sementeira por superfície.

3 Resultados e Discussões

Entre as amostras de matérias-primas, observou-se crescimento microbiológico significativo apenas na amostra de Paracetamol em Ágar PDA para pesquisa de bolores e leveduras, no qual houve crescimento de $2,0 \times 10^4$ UFC/g (Tabela 1), sendo que o limite permitido pela Farmacopeia Brasileira é de até 10^2 para este tipo de ativo. Na amostra de Paracetamol, após passar pelo processo de manipulação, observou-se crescimento de $2,5 \times 10^4$ UFC/g de bolores (Tabela 2). As demais matérias-primas não tiveram crescimento algum ou não apresentaram crescimento significativo em nenhum dos testes realizados.

Tabela 1 – Contagem dos microrganismos presentes nas matérias-primas em seu estado de origem na Farmácia Magistral.

Matéria-prima	Ágar PCA (UFC/g)	Ágar VRB (UFC/g)	Ágar Cetrimide (UFC/g)	Ágar Baird-Parker (UFC/g)	Ágar PDA (UFC/g)
Metildopa	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Finasteride	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Paracetamol	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$2,0 \times 10^4$
Ciprofibrato	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Itraconazol	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Tadalafila	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Lactase	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Cetoconazol	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Aciclovir	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Colágeno	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$

Fonte: do autor

Tabela 2 – Contagem dos microrganismos presentes nas formulações magistrais.

Formulação	Ágar PCA (UFC/g)	Ágar VRB (UFC/g)	Ágar Cetrimide (UFC/g)	Ágar Baird-Parker (UFC/g)	Ágar PDA (UFC/g)
Metildopa	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Finasteride	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Paracetamol	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$2,5 \times 10^4$
Ciprofibrato	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Itraconazol	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Tadalafila	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Lactase	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Cetoconazol	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Aciclovir	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$
Colágeno	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$	$<1,0 \times 10^1$

Fonte: do autor

Os estabelecimentos de farmácias de manipulação devem seguir a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC nº 67/2007), de 8 de outubro de 2007 de Boas Práticas de Manipulação em Farmácias Magistrais, que recomenda a utilização de equipamentos de proteção individual e materiais que capacitam a correta manipulação de seus ativos. Os limites para microrganismos em matérias-primas farmacêuticas são estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira e para as amostras utilizadas são de 10^3 para bactérias e 10^2 para fungos. Para microrganismos patológicos deve haver ausência.

O presente estudo não identificou crescimento de microrganismos patogênicos e não encontrou contaminação microbiológica em 90% das amostras analisadas, estando de acordo com estudos, que mesmo utilizando diferentes metodologias e medicamentos, encontraram amostras em conformidade. Como Andrade e colaboradores (2005) que analisaram 241 amostras, e 86,3% encontravam-se em conformidade com os padrões estabelecidos para os testes de pesquisa de bactérias patogênicas e de coliformes totais em amostras de matérias-primas vegetais, produtos naturais, formulações-bases de cremes, loções e géis.

Gindri e colaboradores (2012) analisaram 40 amostras de matérias-primas de fitoterápicos coletadas de farmácias de manipulação da região central Rio Grande do Sul. Foram realizados os testes de contagem de microrganismos viáveis e pesquisa e identificação de patógenos, de acordo com a Farmacopeia Brasileira. Neste estudo foi constatada a presença de microrganismos, porém, todos se enquadravam nos limites estabelecidos e não foram identificados microrganismos patogênicos. Lucena (2014), também obteve resultados negativos em Ágar PDA para o crescimento de fungos em sua pesquisa de produtos farmacêuticos.

Diferente disso, alguns estudos como o de Oliveira e colaboradores (2016), encontraram contaminação microbiológica em suas amostras de géis e cremes, em que das 21 amostras, 57,0% apresentaram crescimento microbiológico de fungos e leveduras sendo que, destas, 28,7% apresentaram contaminação fúngica acima dos limites estabelecidos, e em uma amostra observou-se crescimento bacteriano acima do permitido. Ainda nesse sentido, Bonfilio e colaboradores (2013) analisaram 1006 amostras farmacêuticas, sendo grande parte de cápsulas gelatinosas duras, realizando contagem total de bactérias aeróbias, contagem total de fungos e leveduras, e também pesquisa e identificação dos patógenos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Salmonella spp* e bactérias gram-negativas bile tolerantes. Neste estudo, apenas oito amostras foram reprovadas em qualidade microbiológica, porém, foi observada a presença dos seguintes microrganismos patogênicos nestes produtos: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella spp*.

É de fundamental importância destacar que as amostras de matérias-primas selecionadas nesta pesquisa ainda não haviam sido utilizadas, e após a abertura da embalagem e primeira coleta, estas já foram utilizadas para a manipulação das amostras de cápsulas, não permanecendo muito tempo estocadas. A contaminação microbiológica de ativos e formulações magistrais pode ser facilitada quando estes não são estocados em locais apropriados e quando não são manipulados no local e de maneira correta. Podendo desta forma justificar os casos em que foram encontrados resultados positivos para este tipo de pesquisa.

A contaminação fúngica observada na amostra de Paracetamol já estava presente na própria matéria-prima e pode indicar alguma falha no seu processamento. A facilidade com que a contaminação por fungos pode ocorrer se justifica por estes estarem constantemente presentes no ar tornando seu controle mais difícil (BUGNO et al., 2005). As amostras das cápsulas manipuladas de Paracetamol apresentaram carga fúngica elevada e a ingestão deste medicamento poderia causar patologias ao seu consumidor, principalmente em casos de imunodepressão.

Entre as limitações do estudo, destaca-se que a utilização de apenas uma matéria-prima (ativo) para a manipulação pode ter favorecido os resultados obtidos, visto que não foram misturados mais ativos e excipientes que poderiam gerar maior carga microbiológica à amostra. Além disso, o número amostral utilizado foi baixo, e não foram analisadas amostras de todos os medicamentos manipulados. A instrução normativa nº 62, de 26 de agosto de 2003 do MAPA (BRASIL, 2003) para os métodos realizados aborda matérias-primas como tipo de material para as análises sugeridas, porém, não foram encontrados estudos que tenham utilizado a mesma metodologia para estes tipos de amostras. Da mesma forma que estudos que utilizaram Ágar Cetrimide para pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* não tinham o mesmo tipo de amostra. Considera-se possível que a metodologia utilizada não tenha sido a adequada para os tipos de amostras.

4 Conclusão

No presente estudo, não houve crescimento microbiano significativo nas amostras de matérias-primas e em suas formulações, estando de acordo com os limites microbiológicos permitidos. Pode-se dizer que a farmácia magistral que forneceu as amostras realiza o processo de manipulação dos seus medicamentos de forma adequada. Porém, julga-se necessário realizar estudos mais aprofundados com a utilização de uma amostragem mais ampla e que englobe matérias-primas que permanecem mais tempo em estoque e também formulações compostas por mais de um ativo, assim como a escolha dos métodos de análises ideais para o tipo de amostra.

Referências

ACICLOVIR. Rodrigo Molinari Elias. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Bula de remédio.

ALVES, P.A. et al. Avaliação das boas práticas de manipulação nas farmácias com manipulação de Cuiabá e Várzea Grande, Estado de Mato Grosso. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.1, n. 90, p. 75-80, 2009.

ANDRADE, F.R.O. et al., Análise microbiológica de matérias e formulações magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, n. 2, p.38-44, 2005.

ARAÚJO, R.A. et al., Sanitização de cenoura minimamente processada com nanopartículas de prata. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 45, n. 9, p.1681-1687, 2015.

BONFILIO, R. et al., Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Revista Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**, v. 34, n. 4 p. 527-535, 2013.

BONFILIO, R. et al., Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 34, n. 3, p. 653-664, 2010.

BRASIL Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 62, de 26 de Agosto de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**. 5.ed. v.1, Brasília, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica. 1.ed. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 67 de 08 de outubro de 2007. **Boas Práticas de Manipulação**. Brasília, DF, 2007.

BUGNO, A. et al., Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 4, 2005.

BUSANELLO, C. et al., **Farmácia com Manipulação: Guia da Profissão Farmacêutica**. 1.ed. Paraná, 2017.

CETOCONAZOL. Ronel Caza de Dio. EMS S/A. Bula de remédio.

CIPROFIBRATO. Rafaella C. A. Chimiti. Geolab Indústria Farmacêutica S/A. Bula de remédio.

COLÁGENO. Stem Pharmaceutical do Brasil. Bula de remédio.

CRISLEY, F. D.; FOTER, M. J. The use of antimicrobial soaps and detergents for hand washing in foodservice establishments. **Journal of Milk and Food Technology**, v. 28, p.278-84, 1965.

FERREIRA, A. B. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. São Paulo: Ed: Pharmabooks, 2008.

FINASTERIDA. Ronel Caza de Dio. EMS S/A. Bula de remédio.

FLORES, A.M.P; MELO, C.B., Principais bactérias causadoras de doenças de origem alimentar. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 37, n. 1, p. 65-72, 2015.

GINDRI, A.L.; LAPORTA, L.V.; SANTOS, M.R., Controle microbiológico de drogas vegetais comercializadas na região central do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, Botucatu, v. 14, n. 3, p. 563-570, 2012.

ITRACONAZOL. Maria Benedita Pereira. Geolab Indústria Farmacêutica S/A. Bula de remédio.

LACTASE. Iberoquímica, 2017. Bula de remédio.

LUCENA, K.L. QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE UMA FARMÁCIA MAGISTRAL NO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB. 2014. 41 f. Trabalho de Conclusão de Curso do Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, 2014.

MENDES, F.R., et al., Qualidade bacteriológica de ovos contaminados com *Pseudomonas aeruginosa* e armazenados em temperatura ambiente ou refrigerados. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v.15, n.4, p. 444-450, 2014.

METILDOPA. Ronoel Caza de Dio. EMS S/A. Bula de remédio.

OLIVEIRA, L.S.; ROSSATO, L.G.; BERTOL, C.D., 2016 - Análise da contaminação microbiológica de diferentes dentifrícios. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 45, n. 2, p. 85-89, 2016.

PARACETAMOL. Ronoel Caza de Dio. EMS S/A. Bula de remédio.

PISANI, B., et al., Eficácia de meios ágar M-PA-C e ágar Cetrimide no isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em amostras de água mineral. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 66, n.1, p. 35-39, 2007.

SASSI, R.A.M. Pathogenic microorganisms in seawater samples at the port in Rio Grande, RS, Brazil: a public health issue. **Vittalle**, Rio Grande, v. 22, n. 2, p. 51-61, 2010.

TADALAFILA. Tatiana de Campos. Medley Farmacêutica LTDA. Bula de remédio.

YAMAMOTO, C.H. et al., CONTROLE DE QUALIDADE MICROBIOLÓGICO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS, COSMÉTICOS E FITOTERÁPICOS PRODUZIDOS NA ZONA DA MATA, MG. In: 2º Congresso Brasileiro de Extensão Universitária, 2., 2004. Belo Horizonte. **Anais...** Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF e Universidade de São Paulo - USP, 2004.