

# Infarma

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA  
INFARMA • BRASÍLIA • v.21 • 9/10, 2009

ISSN 0104-0219

## **RADIOFÁRMACOS, RADIOFARMÁCIA E MEDICINA NUCLEAR**

*Ralph Santos-Oliveira; Maria do Rocio-Bencke  
Rosângela Donato; Rodrigo dos Santos Almeida  
Tiago Teixeira Guimarães; Marta de Souza Albernaz  
Rosanna Barbieri; Luiz Eduardo Ramos*

## **PATENTES DE RADIOFÁRMACOS: UMA ABORDAGEM DA SITUAÇÃO ATUAL, NO BRASIL**

*Neuza Taeko Okasaki Fukumori; Elisiane de Godoy Monteiro  
Stella Benedetti; Rodolfo Politano*

## **PROTEINA SUPRESSORA DE TUMOR P53 E SUA RELAÇÃO COM A SÍNDROME DE LI-FRAUMENI**

*Daniele Caminha Leal Valls*

## **INFLUÊNCIA DO TEMPO DE PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS NO DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS**

*Flaviane Stigger Feijó; Luciano de Oliveira Siqueira*

## **ERRO DE MEDICAÇÃO: ASPECTOS TEÓRICOS E CONCEITUAIS**

*Roberta Rosso; Indianara Reynaud Toreti Becker  
Juliana Lora; Marilúcia Rita Pereira; Angela Erna Rossato*

## **FARMACOVIGILÂNCIA E ATENÇÃO FARMACÊUTICA: PROMOÇÃO DO USO SEGURO DE MEDICAMENTOS**

*Rodrigo de Martin Almeida*

## **ERROS COMUNS NA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM HOSPITAIS**

*Antônia Adonis Callou Sampaio; Adriana Rolim Campos*

## **ESTUDO EXPLORATÓRIO SOBRE A COMERCIALIZAÇÃO DE PRODUTOS CONTENDO *CARALLUMA FIMBRIATA WALLICH GRAVELY ET MAYURANATHAN (ASCLEPIADACEAE)*, EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE PORTO ALEGRE, RS**

*Letícia Moreira; Damiana Vianna; Stela Maris Kuze Rates*

## **CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS DE ACICLOVIR PRODUZIDAS NAS FARMÁCIAS**

*Aline Cristina Scholz; Lígia Regina Garbinato; Karimi Sater Gebara*

## **ANÁLISE DA QUALIDADE DOS MÉIS SILVESTRES E DE EUCALIPTO COMERCIALIZADOS NO RIO DE JANEIRO E DISTRITO FEDERAL**

*Michelle Fernandes da Silveira; Melina Campagano Farias; Fábio Aguiar Alves*



**Conselho  
Federal de  
Farmácia**

*Publicação do Conselho Federal de Farmácia (CFF) voltada aos profissionais farmacêuticos. É permitida a reprodução total ou parcial das matérias desta edição, desde que citada a fonte. Conceitos emitidos em artigos assinados não refletem necessariamente a opinião da revista ou do Conselho Federal de Farmácia (CFF).*

### COORDENAÇÃO

*Prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp  
Grupo de Sistemas Biomiméticos – Fármacos  
Endereço: Rodovia Araraquara-Jaú – km 01  
Araraquara – São Paulo – Brasil  
CEP 14801-902  
E-mail: [infarma@cff.org.br](mailto:infarma@cff.org.br)*

*Jornalista Responsável:  
Aloísio Brandão – RP 1.390/07/65v/DF*

# NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

## Informações gerais

A *Infarma*, sessão da revista **PHARMACIA BRASILEIRA**, é voltada exclusivamente à publicação de artigos, revisões, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicos na área farmacêutica. Trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidos à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos.

Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a sua reprodução em outras publicações ou a sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

## PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

**Apresentação.** Os trabalhos devem ser apresentados em arquivo eletrônico e encaminhados exclusivamente através do site [www.cff.org.br](http://www.cff.org.br), menu "Pharmacia Brasileira", no formulário do link [Clique aqui para enviar seu trabalho à infarma](#). Artigos submetidos, por outra via, somente serão considerados, caso a cidade de origem dos autores não tenha meio de comunicação por Internet. Neste caso, os arquivos poderão ser encaminhados em disquetes acompanhados do arquivo *printer* (cópia impressa fiel, do disquete), digitados no programa *Word for Windows*.

Os textos deverão ser apresentados em lauda-padrão A4, espaços duplos, com margem superior e inferior de 2,5cm e margem direita e esquerda de 3cm; parágrafo justificado e não hifenizado, digitados usando fonte *Times New Roman* – tamanho 12. Os textos devem ter, no mínimo, cinco, e no máximo 25, páginas. Os artigos que estiverem fora dessas especificações não serão considerados para análise.

**Estrutura do trabalho.** Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: título; autores (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); filiação científica dos autores (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do autor responsável); texto (introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão); agradecimentos; referências bibliográficas (todos os trabalhos citados no texto). O autor responsável pela publicação deve ser expressamente indicado entre os colaboradores.

**Referências bibliográficas.** Deverão ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, seguindo a NBR 10520 de 2001 e NBR 6023 de 2000, da ABNT. A seguir, são transcritos alguns exemplos:

### • Livros e outras monografias

KIBBE, A.H. (Ed.) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.

FARMACOPÉIA brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

### • Capítulos de livros

FIGE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

### • Teses e dissertações

PERES-PERES, P. *Obtenção de sistema multiparticulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo*. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara.

### • Artigos de periódicos

**Abreviaturas.** Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o *Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Index Medicus, Current Contents*.

Exemplo:

LIMA, E.M.; OLIVEIRA, A.G. Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v.28, p.673-80, 2002.

### • Trabalho de congresso ou similar (publicado)

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validation of analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. *Proceedings of VI Pharmatech*, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

### • Manuais

BRASÍLIA. Ministério da Fazenda. Secretaria do Tesouro Nacional. **Sistema integrado de administração financeira do governo federal**. Brasília, 1996. 162 p. (Manual SIAF, 5).

### • Citações da Internet

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: [http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res\\_357\\_2001.htm](http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm). Acesso em: 11 jan. 2004.

[www.cff.org.br/legislação/resoluções/res\\_357\\_2001.htm](http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm). Acesso em: 11 jan. 2004.

### • Citação no texto

A citação de autores no texto (quando necessária) deverá ser feita pelo sobrenome do primeiro autor. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al., e pelo ano da publicação.

### • Anexos e/ou apêndices

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto.

**Tabelas.** Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encaixadas pelo título e inseridas diretamente no texto nos locais apropriados.

**Figuras.** Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (em papel vegetal e tinta nanquim, ou computador); fotografias (em papel brilhante); radiografias e cromos (em forma de fotografia). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10 X 17cm. Devem ser inseridas diretamente nos locais em que aparecerão no texto. As legendas deverão ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, seguidas pelo número correspondente. As figuras devem ser inseridas, quando estritamente necessárias para a compreensão do texto e não podem caracterizar repetições de dados de tabelas.

**Unidades de medida e símbolos.** Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados, de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses.

## RESPONSABILIDADE

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, a exatidão do conteúdo do texto e das referências bibliográficas e informações extraídas de outras fontes com reserva de direitos autorais são de inteira responsabilidade dos autores do texto. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.

# RADIOFÁRMACOS, RADIOFARMÁCIA E MEDICINA NUCLEAR

RALPH SANTOS-OLIVEIRA<sup>1,2</sup>  
MARIA DO ROCIO-BENCKE<sup>1,3</sup>  
ROSANGELA DONATO<sup>1,3</sup>  
RODRIGO DOS SANTOS ALMEIDA<sup>1,3</sup>  
TIAGO TEIXEIRA GUIMARÃES<sup>1,3</sup>  
MARTA DE SOUZA ALBERNAZ<sup>1,3</sup>  
ROSANNA BARBIERI<sup>1,3</sup>  
LUIZ EDUARDO RAMOS<sup>1,3</sup>

1. Divisão de Radiofármacos Instituto de Engenharia Nuclear, Rua Hélio de Almeida, 75, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, 21941-906, Rio de Janeiro – RJ.
2. Câmara Técnica de Radiofarmácia, Conselho Regional de Farmácia do Estado do Rio de Janeiro.
3. Hospital Universitário – Radiofarmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

## INTRODUÇÃO

Medicina Nuclear é uma especialidade médica que emprega fontes abertas de radionuclídeos, com finalidade diagnóstica e terapêutica. Habitualmente, os materiais radioativos são administrados *in vivo* e apresentam distribuição para determinados órgãos ou tipos celulares. Esta distribuição pode ser ditada por características do próprio elemento radioativo, como no caso das formas radioativas do iodo que, à semelhança do iodo não-radioativo, é captado pela tireóide que o emprega na síntese hormonal.

Outras vezes, o elemento radioativo é ligado a um outro grupo químico, formando um radiofármaco com afinidade por determinados tecidos, como no caso dos compostos à base de fosfato ligados ao tecnécio-99m que são captados pelos ossos.

Nas aplicações diagnósticas a distribuição do radiofármaco no corpo do paciente é conhecida, a partir de imagens bidimensionais (planares) ou tomográficas (SPECT), geradas em um equipamento denominado câmara cintilográfica. A maior ou menor captação dos compostos permite avaliar a função dos tecidos, ao contrário da maioria dos métodos radiológicos que dão maior ênfase na avaliação anatômica dos órgãos. A avaliação funcional realizada pela medicina nuclear traz, muitas vezes, informações diagnósticas de forma precoce em diferentes patologias.

O tempo de permanência dos materiais radioativos no corpo do paciente é ainda mais reduzido considerando-se que muitas vezes ocorre eliminação deste pela urina. Tomando como exemplo o tecnécio-99m, radioisótopo empregado para a marcação da maioria dos radiofármacos,

verificamos que sua meia-vida é de apenas 6 horas e emite radiação gama com energia de 140 keV. A baixa dose de radiação dos procedimentos diagnósticos é, de forma geral, similar ou inferior à de outros métodos diagnósticos que empregam raios X.

Alguns radioisótopos emitem radiação beta, com muito maior poder de ionização nos tecidos que a radiação gama. Estes materiais podem ser empregados com finalidade terapêutica como no exemplo citado, o iodo-131 que permite a redução seletiva do parênquima glandular em casos de hipertireoidismo ou mesmo o tratamento de metástases do carcinoma bem diferenciado da tireóide). (SBBMN, 2009, Shokeen, Anderson, 2009).

De acordo com Mather (2001), Radiofarmácia é cientificamente reconhecida como essencial para a Medicina Nuclear. Sem os radiofármacos, procedimentos radiodiagnósticos ou radioterapêuticos não poderiam ser realizados. Os radiofármacos em uso corrente no mundo são os mesmos, salvo algumas exceções relacionadas ainda à pesquisa e ao desenvolvimento de novos radiofármacos. Segundo Tewson e Krohn (1998), os radiofármacos são utilizados como substâncias marcadas para observar alterações fisiológicas e/ou distribuição anormal de um determinado composto administrado em um ser vivo, ou ainda como compostos de ação terapêutica na clínica médica.

Radiofármaco é todo medicamento que, por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade de radiação emitida pode ser usada no diagnóstico e tratamento das enfermidades dos seres vivos, qualquer que seja a via de administração empregada (ARAÚJO, 2001). O primeiro uso de radiofármacos em humanos ocorreu em 1927, quando

Blumgart e Yens mediram a circulação humana após injeção de uma solução salina exposta ao radônio (BLUMGART, YENS, 1926). Mais tarde, em 1938, estudos como de Hertz, Robert, Evans sobre a função da tiróide com o uso de iodo-121 marcaram o início do uso sistemático (HERTZ, ROBERT, EVANS, 1938).

Os radiofármacos compreendem: os geradores de radionuclídeos, os conjuntos de reativos liofilizados para marcar com Tc-99m ou *Kits* e os precursores de radiofármacos. O gerador de radionuclídeos é um sistema de produção de radiofármacos onde se utiliza um radionuclídeo de meia-vida longa que decai num outro radionuclídeo o qual é eluído (ou obtido por métodos de extração) para a preparação do radiofármaco. Os *kits* para a preparação de radiofármacos podem ser compostos liofilizados não radioativos para serem reconstituídos e/ou combinados com radionuclídeos. Quanto aos precursores de radiofármacos, estes podem ser qualquer radionuclídeo produzido por radio-marcação de uma substância, antes da administração (INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA, 2004).

## EMENDA CONSTITUCIONAL 49

### IMPACTO NA RADIOFARMÁCIA E NA MEDICINA NUCLEAR

A Emenda Constitucional n. 49, de 8 de fevereiro de 2006 excluiu do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. A mais recente modificação da Constituição brasileira de 1988 se deu pela alteração da redação da alínea b, acréscimo de uma alínea c ao inciso XXIII do *caput* do artigo 21 e pela nova redação dada ao inciso V do *caput* do artigo 177 (BRASIL, 2006).

Criada a partir da PEC 199/03, que retira da União o monopólio da produção, comercialização e da utilização de radioisótopos de meia-vida curta, a EC n. 49 facilitou a criação de novos centros de medicina nuclear que ofereçam o serviço de tomografia à população. Os radioisótopos de meia-vida curta são produzidos por institutos da CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear) como o IEN (Instituto de Engenharia Nuclear).

A Emenda Constitucional 49 trouxe um enorme avanço na radiofarmácia brasileira, pois, através dela, desvelou um novo mercado profissional para farmacêuticos e diversos outros profissionais, mercado este, anteriormente, restrito às instituições da CNEN. Não obstante este fato, impôs subitamente à farmácia brasileira um novo paradigma, com diversos desafios e obstáculos a serem vencidos, iniciando-se pelos processos regulatórios, que até o presente momento não existem ou não são adequados aos radiofármacos e à radiofarmácia no Brasil (SANTOS-OLIVEIRA.; CARNEIRO-LEÃO, 2008).

## PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

O radiofármaco contém o radionuclídeo um elemento atômico ou molecular; um íon; na forma de moléculas orgânicas, por processo de quelação ou por ligação covalente;

De maneira geral, as formas de obtenção de radionuclídeos, para serem usados como radiofármacos são através de:

a) bombardeamento de neutrões, normalmente em reatores nucleares;

b) bombardeamento com partículas carregadas, normalmente em aceleradores de partículas;

c) fissão nuclear de nuclídeos pesados, normalmente após a um bombardeamento de neutrões ou bombardeamento com partículas.

Os radionuclídeos usados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia são produzidos artificialmente em reatores ou aceleradores de partículas. Podem, ainda, ser acessíveis através de geradores de radioisótopos, que permitem a utilização de radionuclídeos de  $T_{1/2}$  curto, a partir do decaimento de um radionuclídeo com  $T_{1/2}$  longo. Estes radionuclídeos de  $T_{1/2}$  longo são produzidos em reator ou ciclotron.

Os radionuclídeos que decaem por emissão de partículas  $\beta^-$  são geralmente produzidos em reator por fissão do  $^{235}\text{U}$  ou por reações de captura de nêutrons ( $n,\gamma$  ou  $n,p$ ) numa amostra alvo apropriada. Os radionuclídeos que decaem por captura eletrônica ou emissão de partículas  $\beta^+$  são produzidos em ciclotrons. Nessas reações, partículas de elevada energia interagem com núcleos estáveis de alvos apropriados, originando produtos deficientes em prótons. Nesse processo, as partículas que interagem com as amostras alvo podem ser prótons, dêuterons, partículas  $\alpha$  ou  $^3\text{He}$ . A Tabela 1 resume os métodos de produção dos principais radionuclídeos utilizados em medicina nuclear.

Os geradores são constituídos por uma coluna de alumina, ou por uma resina de troca iônica, na qual se fixa o radionuclídeo "pai" de tempo de meia-vida longo. Por decaimento deste último, forma-se o radionuclídeo "filho", que é separado por eluição, com um eluente adequado. O eluído pode ser utilizado diretamente em aplicações clínicas, constituindo, neste caso, a substância radiofarmacêutica, ou pode servir para preparar radiofármacos mais complexos. O eluído deve ser obtido na forma estéril e isenta de pirogênicos.

A utilização do gerador deve ser feita de forma a nunca se perder a esterilidade e a apirogenicidade. No caso do gerador  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , a atividade do radionuclídeo "filho" ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) vai aumentando à medida que o radionuclídeo "pai" ( $^{99}\text{Mo}$ ) vai decaindo. O  $^{99}\text{Mo}$ , na forma química de  $\text{MoO}_4^{2-}$ , encontra-se adsorvido numa coluna de alumina e por eluição com soro fisiológico é apenas eluído o  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  recolhido sob vácuo, enquanto o molibdato fica retido na coluna.



**Tabela 1.** Métodos de Produção de Radionuclídeos :

Fonte	Radionuclídeo	Reação nuclear
<b>Reator</b>	<sup>131</sup> I	<sup>235</sup> U(n,f) <sup>131</sup> I <sup>130</sup> Te(n,γ) <sup>131</sup> Te <sup>b-</sup> → <sup>131</sup> I
	<sup>32</sup> P	<sup>31</sup> P(n,γ) <sup>32</sup> P / <sup>32</sup> S(n,p) <sup>32</sup> P
	<sup>67</sup> Cu	<sup>67</sup> Zn(n,p) <sup>67</sup> Cu
	<sup>177</sup> Lu	<sup>176</sup> Lu(n,γ) <sup>177</sup> Lu
	<sup>89</sup> Sr	<sup>88</sup> Sr(n,γ) <sup>89</sup> Sr
	<sup>186</sup> Re	<sup>185</sup> Re(n,γ) <sup>186</sup> Re
	<sup>153</sup> Sm	<sup>152</sup> Sm(n,γ) <sup>153</sup> Sm
	<sup>99</sup> Mo	<sup>235</sup> U(n,f) <sup>99</sup> Mo / <sup>98</sup> Mo(n,γ) <sup>99</sup> Mo
<b>Acelerador/ ciclotron</b>	<sup>123</sup> I	<sup>121</sup> Sb(α,2n) <sup>123</sup> I
	<sup>67</sup> Ga	<sup>68</sup> Zn(p,2n) <sup>67</sup> Ga
	<sup>111</sup> In	<sup>111</sup> Cd(p,n) <sup>111</sup> In
	<sup>201</sup> Tl	<sup>203</sup> Tl(p,3n) <sup>201</sup> Pb → <sup>201</sup> Tl
	<sup>11</sup> C	<sup>14</sup> N(p,α) <sup>11</sup> C
	<sup>13</sup> N	<sup>16</sup> O(p,α) <sup>13</sup> N / <sup>13</sup> C(p,n) <sup>13</sup> N
	<sup>15</sup> O	<sup>14</sup> N(d,n) <sup>15</sup> O / <sup>15</sup> N(p,n) <sup>15</sup> O
	<sup>18</sup> F	<sup>18</sup> O(p,n) <sup>18</sup> F
	<sup>124</sup> I	<sup>124</sup> Te(d,2n) <sup>124</sup> I
	<sup>211</sup> At	<sup>207</sup> Bi(α,2n) <sup>211</sup> At
<sup>64</sup> Cu	<sup>64</sup> Ni(p,n) <sup>64</sup> Cu	
<b>Gerador</b>	<sup>99m</sup> Tc	<sup>99</sup> Mo <sup>β-</sup> → <sup>99m</sup> Tc
	<sup>68</sup> Ga	<sup>68</sup> Ge <sup>CE</sup> → <sup>68</sup> Ga
	<sup>90</sup> Y	<sup>235</sup> U(n,f) <sup>90</sup> Sr <sup>β-</sup> → <sup>90</sup> Y
	<sup>188</sup> Re	<sup>187</sup> W(n,γ) <sup>188</sup> W <sup>β-</sup> → <sup>188</sup> Re
	<sup>212</sup> Bi	<sup>228</sup> Th → ... → <sup>224</sup> Ra → <sup>212</sup> Pb <sup>β-</sup> → <sup>212</sup> Bi
	<sup>213</sup> Bi	<sup>229</sup> Th → ... → <sup>225</sup> Ac <sup>α</sup> → <sup>221</sup> Fr <sup>α</sup> → <sup>217</sup> At <sup>α</sup> → <sup>213</sup> Bi

NOTA: TI – transição isomérica; CE – captura eletrônica; f – fissão; d – dêuteron; n – neutron; p – próton.

Fonte: Oliveira, R. et AL., 2006

Um gerador ideal deverá ter uma proteção de chumbo para minimizar a exposição à radiação do experimentador, deverá ser simples, rápido de utilizar e originar eluídos isentos do radionuclídeo “pai”, do material que constitui a coluna, assim como isento de outros possíveis radionuclídeos contaminantes. As características dos sistemas de geradores com importância em Medicina Nuclear estão resumidas na Tabela 2.

A preparação de um produto final radiativo, a preparação da dose a ser administrada e a administração dessa dose ao paciente devem ser feitas o mais próximo possível, seguindo sempre os parâmetros de qualidade, segurança (farmacêutica e nuclear) e eficácia. De modo a cumprir com todas as exigências inerentes a medicamentos. Parâmetros de qualidade devem ser estabelecidos e as Boas Práticas de Fabricação devem ser seguidas.

A produção de radiofármacos tem várias peculiaridades e envolve dois aspectos fundamentais: a proteção radiológica e o trabalho em condições especiais de assepsia. O manuseio de radiofármacos é potencialmente perigoso. O nível de risco, depende particularmente do tipo de radiação emitida e do tempo de meia-vida do radioisótopo usado. Atenção especial deve ser dada ao risco da contaminação cruzada, assim como ao rejeito produzido no final de cada linha de produção de radiofármacos.

A produção conta ainda com rigoroso controle de processo, que deve ser feito preconizando a não contaminação cruzada, o menor grau de exposição do operador e a eficácia da produto final. O controle de qualidade por sua vez inclui: integridade da embalagem do produto final, pureza radioquímica, pureza radionuclídica, pureza radiativa, pureza química, esterilidade e pirogênio. Todos esses parâmetros devem ser rigorosamente analisados, para tanto se faz uso de técnicas modernas de análise, a saber: Cromatografia Líquida de Alta Resolução, Cromatografia Gasosa e Teste de Esterilidade e Apirogenicidade (Araújo, E.B. et al., 2008; SANTOS-OLIVEIRA, et al 2008,).

**Tabela 2.** Tipos de Geradores Utilizados na Medicina Nuclear

Nuclídeo “pai”	t <sub>1/2</sub> nuclídeo “pai”	Reação nuclear	Nuclídeo “filho”	t <sub>1/2</sub> nuclídeo “filho”	Tipo de decaimento do nuclídeo “filho”	Energia (keV)	Eluente
<sup>99</sup> Mo	66 h	Fissão <sup>98</sup> Mo(n,g)	<sup>99m</sup> Tc	6 h	TI	140	NaCl 0,9%
<sup>113</sup> Sn	115 d	<sup>112</sup> Sn(n,g)	<sup>113m</sup> In	99,5 min	TI	392	HCl 0,05 N
<sup>87</sup> Y	80 h	<sup>88</sup> Sr(p,2n)	<sup>87m</sup> Sr	2,8 h	TI	388	NaHCO <sub>3</sub> 0,15 M
<sup>68</sup> Ge	271 d	<sup>69</sup> Ga(p,2n)	<sup>68</sup> Ga	68 min	b+	511	EDTA 0,005 M
<sup>62</sup> Zn	9,3 h	<sup>63</sup> Cu(p,2n)	<sup>62</sup> Cu	9,7 min	b+	511	HCl 2 N
<sup>81</sup> Rb	4,6 h	<sup>79</sup> Br(a,2n)	<sup>81m</sup> Kr	13 s	TI	190	Água ou ar
<sup>82</sup> Sr	25,5 d	<sup>85</sup> Rb(p,4n)	<sup>82</sup> Rb	75 s	b+	511	NaCl 0,9%

Fonte: Oliveira, R. et al., 2006

## RADIOFÁRMACOS E SOCIEDADE

O atendimento com radiofármacos cresce a uma taxa de 10% ao ano. Em 2002, aproximadamente, 2 milhões de pacientes foram atendidos em 278 hospitais e clínicas, em todo o Brasil. Nos Estados Unidos, ¼ dos pacientes hospitalizados recebem algum procedimento com radiofármaco (REGIS, 2002).

Os benefícios que esses pacientes usufruem são, principalmente, no diagnóstico precoce do câncer, de doenças cardíacas, neurológicas e no tratamento menos invasivo e mais eficaz de tumores.

É importante observar que as principais enfermidades tratadas e/ou diagnosticadas em medicina nuclear, com o uso de radiofármacos, são todas de alto impacto social.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Araújo, E.B. et al. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.44, n.1, p.1-12, 2008.
- ARAÚJO, E.B. Manual de Biossegurança. *Radiações*. Salvador: Diretoria de Vigilância e Controle Sanitário (DIVISA), cap.22, p.401, 2001.
- BLUMGART, H. L.; YENS, O.C. Studies on the velocity of blood flow: I. The method utilized. *J. Clin. Invest.* v.4, n.1, p.1-13, 1926.
- BRASIL, Emenda Constitucional no.49. Altera a redação da alínea b e acrescenta alínea e ao inciso xxiii do caput do art. 21 e altera a redação do inciso V do caput do art. 177 da Constituição Federal para excluir do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. *Diário Oficial da União*, Brasília, 8 fev. 2006. Seção 1, p.1.
- INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA. Radiopharmaceutical. 3.ed. Geneva: World Health Organization, 2004. 88p.
- MATHER, S. J. Innovation in radiopharmacy: progress and constraints? *Eur. J. Nucl. Med.*, v.28, n.4, p.405-407, 2001.
- OLIVEIRA, R. et al. **Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações.** *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.42, n.2, p.151-165, 2006.
- REGIS, R. Radiofármaco reverte imagem negativa da energia nuclear. *Scientific American Brasil*, n.5 2002.
- SANTOS-OLIVEIRA, R et al. Radiofarmácia e radiofármacos no Brasil: aspectos sanitários e fabris para a construção de uma linha de produção de radiofármacos PET. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* v.44, pp.181-184, 2008.
- SANTOS-OLIVEIRA, R.; CARNEIRO-LEÃO, A.M.A. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.44, n.3, p.377-382, 2008.
- SANTOS-OLIVEIRA, R.; CARNEIRO-LEÃO, A.M.A. Radiofarmácia no Brasil após a Emenda Constitucional 49: aspectos legislativos. *Rev. Veredas do Direito*, v. 4, n.7, p.109-118, 2007.
- SHOKEEN, M; ANDERSON, C.J. Molecular Imaging of Cancer with Copper-64 Radiopharmaceuticals and Positron Emission Tomography (PET) *Acc. Chem. Res*, 2009
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA E BIOLOGIA MOLECULAR–Medicina Nuclear – conceitos.capturado no site www. Sbbmn.org.br. em 22 de março de 2009.
- TEWSON, T.J; KROHN, K.A. Pet radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects. *Sem. Nucl. Med.*, v.28, n.3, p.221-234, 1998.

# PATENTES DE RADIOFÁRMACOS: UMA ABORDAGEM DA SITUAÇÃO ATUAL, NO BRASIL

NEUZA TAEKO OKASAKI FUKUMORI <sup>1</sup>  
ELISIANE DE GODOY MONTEIRO <sup>2</sup>  
STELLA BENEDETTI <sup>2</sup>  
RODOLFO POLITANO<sup>3</sup>

1. Farmacêutica, Mestre em Ciências-Tecnologia Nuclear, Universidade de São Paulo, SP, Gerente de Controle de Qualidade da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN-CNEN/SP.
2. Farmacêuticas, Mestrandas em Tecnologia Nuclear, Aplicações na área de Controle de Qualidade da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN-CNEN/SP.
3. Doutor em Ciências-Tecnologia Nuclear, Docente da disciplina de Gestão da Propriedade Intelectual do Programa de Pós-graduação do IPEN-CNEN/SP.

Autor Responsável. N.T.O. Fukumori.  
E-mail: [ntfukumo@ipen.br](mailto:ntfukumo@ipen.br)

## INTRODUÇÃO

A Medicina Nuclear é um dos muitos campos da medicina, definida como uma especialidade médica clínica e laboratorial que utiliza traçadores radioativos (radiofármacos) para fins diagnósticos e terapêuticos. Radiofármacos são compostos orgânicos ou inorgânicos com composição definida, podendo ser também macromoléculas como anticorpos monoclonais e fragmentos de anticorpos que são marcados com um radioisótopo e apresentam afinidade ao alvo específico de interesse (órgão ou tecido) do corpo humano (SAHA, 2004).

Desde a descoberta da radioatividade natural por Becquerel em 1986, muitos cientistas estudaram e desenvolveram pesquisas, abrindo uma área de extraordinária importância para a humanidade, sendo capazes de produzir radioatividade artificial. (SAHA, 2004)

Os radionuclídeos utilizados em medicina nuclear são na sua grande maioria, artificiais. São produzidos principalmente em aceleradores de partículas (ciclotron) ou em reatores nucleares, dependendo da natureza da partícula, de sua energia e do núcleo alvo. Em medicina nuclear cerca de 95% dos radiofármacos são usados para fins de diagnóstico, enquanto que o restante é utilizado para tratamento terapêutico (SAHA, 2004).

Muitas novas substâncias, moléculas e células têm sido sintetizadas com o propósito de realizar diagnósticos cada vez mais precisos e eficientes acompanhando o contínuo crescimento do uso de radiofármacos no Brasil e no mundo (SAHA, 2004). O projeto do desenvolvimento de um novo radiofármaco deve ser baseado em vários critérios, a saber, o elemento radioativo e suas prop-

riedades físicas, o mecanismo de ação do composto, a função e/ou estrutura do órgão de interesse, custos envolvidos, demanda do mercado, ensaios clínicos em animais e humanos (SAHA, 2004). Um novo radiofármaco e/ou qualquer processo relativo que seja inovador, tenha atividade inventiva e possa ser produzido industrialmente tem os requisitos necessários para se tornar uma patente (BRASIL a.).

Patente é um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgados pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação. Em contrapartida, o inventor se obriga a revelar detalhadamente todo o conteúdo técnico da matéria protegida pela patente.

Durante o prazo de vigência da patente, o titular tem o direito de excluir terceiros, sem sua prévia autorização, de atos relativos à matéria protegida, tais como fabricação, comercialização, importação, uso, venda, etc. (SANDERS, 2006).

A pesquisa e o desenvolvimento de novos produtos requerem, na maioria das vezes, grandes investimentos e proteger os produtos através de uma patente significa prevenir-se de que competidores copiem e comercializem o produto a um preço menor, uma vez que não foram onerados com os custos da pesquisa e desenvolvimento do produto. A proteção conferida pela patente é, portanto, um valioso e imprescindível instrumento para que a invenção e a criação industrializável se tornem um investimento rentável (BRASIL a).

No Brasil, o órgão regulamentador de patentes é o Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI). Atu-

almente existem documentos e procedimentos que facilitam o depósito de patentes, entre eles:

- Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (*Patent Cooperation Treaty – PCT*)
- Autoridades Internacionais de Busca (*International Searching Authorities – ISA*) (BRASIL a.).

Tradicionalmente, para proteger uma invenção em diferentes países, o inventor tinha que fazer um pedido de proteção patentária em cada país onde pretendia obter o título de patente, e passava por todas as formalidades de busca e análise resultando em custos exorbitantes. Para racionalizar o sistema e simplificar o trabalho, vários países assinaram o PCT, em 19 de junho de 1970 com a finalidade de desenvolver o sistema de patentes e de transferência de tecnologia (AGGARWAL & LAXMAN, 2003).

No que se refere ao pedido internacional, o tratado prevê, basicamente, o depósito internacional e uma busca internacional. O depósito do pedido internacional deve ser efetuado em um dos países membros do PCT e tal depósito terá efeito simultâneo até nos demais países membros. O pedido internacional, junto ao relatório internacional da busca, é publicado após o prazo de dezoito meses contados a partir da data de depósito internacional ou da prioridade, se houver. A busca internacional prevista é obrigatória e poderá ser realizada por uma das autoridades do ISA junto ao Tratado. O resultado da busca internacional é encaminhado ao depositante junto com uma opinião escrita (*written opinion*) acerca das condições de patenteabilidade do pedido. A Figura 1 ilustra a sequência preliminar para a fase nacional de pedido de patente. (BRASIL a.)

Uma vez considerados todos os procedimentos do pedido de patente, é possível prever alguns gastos. Quando se trata da indústria farmacêutica, leva-se em consideração os custos do registro do fármaco nos órgãos competentes e a eficácia dos resultados, visando o benefício à saúde. A geração de novas drogas com benefícios terapêuticos tem motivado uma grande discussão na política pública envolvendo o financiamento dos custos de pesquisa, os preços finais cobrados pelos produtos e as implicações sociais da proteção da patente (SCHWARTZ, 2004).

O Brasil, bem como outros países em desenvolvimento, tem sido prejudicado na área científica, pela sua não inclusão em acordos bilaterais celebrados entre os países desenvolvidos, visando a troca de conhecimento e informações relativa à proteção da propriedade intelectual (MORIN, 2006). Num mercado competitivo, os lucros esperados do monopólio das vendas de drogas éticas inovadoras durante a vida da patente compensam o seu criador, do investimento de risco (SCHWARTZ, 2004).

No Brasil, a produção e o comércio de radioisótopos, durante muitos anos, fizeram parte do monopólio constitucional da União e foram exercidos pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), tendo a Diretoria de Radiofarmácia do *ipen* (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) como seu principal executor, porém no Diário Oficial da União em 09 de fevereiro de 2006, a Emenda Constitucional número 49 estabeleceu:

- “sob regime de permissão, são autorizadas a comercialização de radioisótopos para a pesquisa e usos médicos, agrícolas e industriais”;

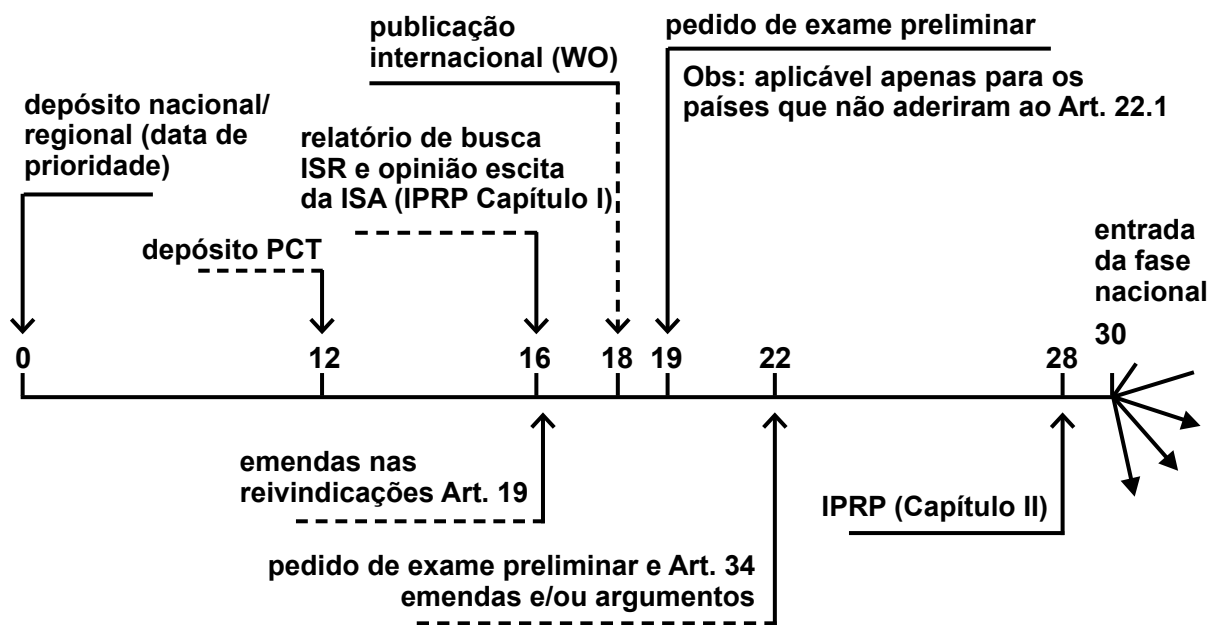


Figura 1. Sequência preliminar para a fase nacional do pedido de patente (BRASIL a.)



• “sob regime de permissão, são autorizadas a produção, comercialização e utilização de radioisótopos de meia-vida igual ou inferior a duas horas”

A quebra do monopólio de produção e comercialização de radiofármacos de meia vida física inferior a 2 horas e comercialização dos demais radiofármacos terão impacto no mercado nacional e as empresas multinacionais consolidadas poderão ter interesse em comercializar radiofármacos, estabelecendo uma competição até hoje não experimentada pelo **IPEN**. (BRASIL b).

Este estudo tem por objetivo realizar uma pesquisa e abordagem das patentes concedidas e com pedidos em andamento na área de radiofármacos no Brasil, visando despertar o interesse da comunidade científica brasileira no depósito de patentes e proteção da propriedade intelectual.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico das patentes brasileiras e internacionais na área de radiofármacos disponíveis na internet, e pesquisa em literatura sobre propriedade intelectual relacionada à área farmacêutica. No site do INPI, que é uma Repartição Nacional

ou Organização Intergovernamental de Patentes brasileiras, credenciada pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI, foram investigadas patentes relativas aos radiofármacos (BRASIL a.) que adotaram as diretrizes sobre o depósito e concessão de patentes nacionais ou internacionais, padronizadas de acordo com o Manual de Oslo, o qual direciona todos os órgãos que tratam da matéria patentária no mundo (BRASIL c.).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os pedidos de patente na área de radiofármacos abrangem não somente o próprio radiofármaco, como também as embalagens que lhe são peculiares, o processo de produção, transporte e armazenamento. Isto acontece devido ao fato de que radiofármacos são substâncias radioativas e existem normas de proteção radiológica que regulamentam o desenvolvimento de todas as etapas, que são passíveis de receberem proteção patentária.

Dentre as patentes pesquisadas, foram destacados os pedidos nacionais e internacionais mais recentes e variados. Uma relação dos pedidos nacionais encontrados está demonstrada na Tabela 1, a seguir:

**Tabela 1.** Pedidos de Patentes em Fase Nacional

Data do depósito	Título	Descrição resumida
03/06/1994	Agentes para imageamento ósseo rapidamente elimináveis de fosfonato de $^{99m}\text{Tc}$	Formulações de agentes para escaneamento ósseo radiomarcados são melhoradas através de aquecimento por autoclavagem, ebulição, tratamento com micro-ondas ou sonificação passando a apresentar eliminação mais rápida dos tecidos ósseos.
05/11/2002	Composição de radiofármacos rotulados com $^{18}\text{F}$ e processo para obtê-los	Estabilização de radiofármaco FDG- $^{18}\text{F}$ usando quantidades selecionadas de álcool etílico dependendo da concentração da atividade de $^{18}\text{F}$ .
13/01/2005	Disposição técnica introduzida em recipiente para blindagem de chumbo do gerador de tecnécio	Modelo de utilidade a respeito da disposição técnica introduzida em recipiente para blindagem de chumbo do gerador de tecnécio.
08/06/2005	Disposição construtiva introduzida em embalagem para radiofármacos	Embalagem que envolve o radiofármaco, descrevendo disposições técnicas com design de maneira a impedir o giro, assegurando a integridade da embalagem P, M ou G.
31/10/2006	Preparação de nanocápsulas capazes de serem marcadas com $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO para identificação de focos inflamatórios e infecciosos	Radiofármaco e sua forma de veiculação, que se constitui de nanocápsulas capazes de serem radiomarcadas com o complexo radioativo $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO para gerar imagens cintilográficas de processos inflamatórios e infecciosos com a facilidade de manuseio durante o uso, simplicidade de preparação e viabilidade de comercialização.

**Tabela 2.** Pedidos Internacionais de patentes de radiofármacos (EUA)

Data do depósito	Título	Descrição resumida
03/2006	Acido gentísico para a estabilização de radiofármacos de <sup>123</sup> I	Estabilização de radiofármacos marcados com <sup>123</sup> I com ácido gentísico ou outro sal com cátion biocompatível. Métodos de preparo, composição, e o uso de ácido gentísico para estabilizar uma faixa de concentração radioativa do radiofármaco de <sup>123</sup> I.
12/2006	Radiofármacos estabilizados e liofilizados	Novo método para a preparação de radiofármacos para diagnóstico em um liofilizador estável, minimizando a auto radiólise, propondo um rápido resfriamento e remoção do vapor do ambiente e posterior refrigeração do radiofármaco para a sua conservação.
05/2007	Dispensação administração e imagens de radiofármacos	Aparato que inclui um container, um Computador carregador de arquivos de protocolo de imagens para uso com pelo menos um radiofármaco.
09/2007	Sistema e método para mensurar a concentração de radioatividade de um radiofármaco	Sistema que inclui um uma solução traçadora, solução tampão, vial, uma escala e um medidor de radioatividade.
02/2008	Sistema automatizado para formular radiofármacos	Sistema automatizado para purificar um radioisótopo e formular radiofármacos contendo o radioisótopo purificado compreendendo : uma estação de eluição capaz de receber um radioisótopo de um gerador ; um módulo com painéis de base de purificação e de formulação e vários sistemas removíveis de conexão para a formulação.
04/2008	Embalagem para transporte de radiofármacos (Radiopharmaceutical Pig)	Sistema de transporte de uma seringa única contendo uma dose unitária de um radiofármaco a partir da radiofarmácia à instalação médica como o consultório médico, clínica ou hospital.
06/2008	Radioimagem	A invenção consiste em câmaras de radioimagem caracterizadas por uma alta sensibilidade não precedente permitindo a aquisição de imagem com alta resolução para uso diagnóstico; são utilizados vários algoritmos e sistemas.

Observou-se entre os pedidos nacionais, o desenvolvimento de novos radiofármacos, novas formas de administração para uma distribuição biológica mais efetiva e melhorias na embalagem para garantir a qualidade e segurança do produto. Como referência internacional, foram levantados os pedidos de patentes existentes nos Estados Unidos, pelo fato de ser um dos países que mais realiza depósitos de patentes no mundo. Da mesma forma que foram destacados os pedidos em fase nacional, os pedidos internacionais estão relacionados na Tabela 2.

Pelo levantamento realizado, constatou-se uma grande diferença entre a quantidade de depósitos da comunidade internacional e do Brasil. A comunidade científica internacional tem estruturado em sua cultura a conscientização da importância da proteção à propriedade intelectual, refletindo numa grande procura por depósitos de pedidos de patentes. De acordo com os dados da Tabela 2, o EUA tem uma visão semelhante à do Brasil, porém com maior preocupação em proteger processos de preparação, estabilização e transporte dos radiofármacos.

## CONCLUSÕES

A quantidade de pedidos de patentes requerida para radiofármacos no Brasil, ainda é relativamente pequena, devendo-se este fato à falta de informação dos pesquisadores brasileiros quando o assunto é propriedade intelectual. Embora a conscientização acerca da importância das patentes ainda esteja caminhando, muito já se evoluiu. A moeda de troca dos pesquisadores ainda é a publicação e a melhor maneira é trabalhar a idéia de proteger a invenção antes da divulgação pública.

Acredita-se que num futuro próximo, devido à quebra do monopólio da produção e comercialização de radiofármacos, a área científica brasileira provavelmente terá visão mais ampla e maior interesse em proteger este potencial intelectual, pois todo investimento envolvido no processo inventivo é consideravelmente significativo e necessita da patente para a sua proteção.

Nos Estados Unidos, principalmente, a proteção à propriedade intelectual é muito difundida e está estruturada na cultura do País. Desta forma a comunidade científica brasileira deve perpetuar a idéia de proteção à propriedade intelectual. Com isso, futuramente, o Brasil poderá ser considerado uma potência consolidada em desenvolvimento de inovações tecnológicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGGARWAL, S.; LAXMAN, P.R. Patent valuation using real options. *IIMB Management Review* p. 44-51, 2003.
- BRASIL a – Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), Patentes. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/patentes>. Acesso em: 04 mai. 2009.
- BRASIL b – Plano de Negócios da Diretoria de Radiofarmácia (*ipen*) Disponível em: <http://qualidade.ipen.br/Html-cr/Planos%20Estratégicos%20Táticos.htm>. Acesso em: 04 mai. 2009.
- BRASIL c – Manual de Oslo. Disponível em: <http://patft.uspto.gov>. Acesso em: 04 mai. 2009.
- MORIN, J.F. Tripping up TRIPS debates IP and health in bilateral agreements. *Int. J. Intellectual Property Management* v.1, p.37-53, 2006.
- SAHA, G.B. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 5. Ed. Cleveland: Springer, 2004. 46-334p.
- SANDERS, A.K. Limits to database protection: Fair use and scientific research exemptions. *Research Policy* v.35, p.854-874, 2006.
- SCHWARTZ, E.S. Patents and R&D as real options. *Economic Notes by Banca Monte dei Paschi di Siena SpA* v.33(1), p.23-54, 2004.

# PROTEINA SUPRESSORA DE TUMOR P53 E SUA RELAÇÃO COM A SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

DANIELE CAMINHA LEAL VALLS

Pós-graduanda do Curso de Especialização em Análises Clínicas, Colégio Brasileiro de Estudos Sistemáticos – CBES, Av. Alberto Bins, CEP 376, 90.030-140, Centro, Porto Alegre, RS.

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada por uma população de células que cresce e se divide fora dos limites normais, invade e destrói tecidos adjacentes, e pode se espalhar para lugares distantes no corpo, através de um processo chamado metástase. Estas propriedades malignas do câncer o diferencia dos tumores benignos, que são auto-limitados em seu crescimento e não invadem tecidos adjacentes.<sup>1,2</sup>

É o resultado final de um acúmulo de alterações genéticas, herdadas ou adquiridas. Os genes que são alterados são aqueles envolvidos nos processos celulares normais e fundamentais, como a regulação do ciclo celular, sinalização e diferenciação.<sup>2</sup> A regulação do ciclo celular é um equilíbrio entre os produtos dos genes que induzem uma célula a replicar-se e outros genes que impedem a replicação celular. Consiste na mudança de períodos de descanso e períodos de divisão, até a morte celular.<sup>3</sup>

Em vários tipos de câncer, existem defeitos nesse sistema regulador, levando as células a uma replicação descontrolada. Estes genes que levam a replicação são chamados de protooncogenes, enquanto que os genes que impedem a divisão celular são conhecidos como supressores de tumor.<sup>1</sup> Os oncogenes apresentam efeito genético dominante, e basta um de seus alelos afetado para a carcinogênese ocorrer. Ao contrário dos supressores de tumor, que apresentam característica recessiva, sendo necessário uma mutação nos dois alelos.<sup>4</sup>

Existem várias evidências de que a ocorrência de alterações em determinadas proteínas poderá modificar a história natural de uma neoplasia, levando a uma diferença significativa no prognóstico do paciente e seus índices de resposta à terapêutica instituída. O estudo das proteínas supressoras de tumor consiste em uma

ferramenta útil para a decisão sobre a melhor terapia. Muitos destes marcadores podem nos fornecer valiosas informações sobre as características de um tumor, determinado o tratamento mais eficaz.<sup>2</sup>

O presente trabalho tem como objetivo descrever sobre a proteína supressora de tumor p53 e sua relação com a Síndrome de Li-Fraumeni. Foi realizada uma revisão bibliográfica a partir das principais bases de dados em saúde: MEDLINE (base de dados de literatura internacional, produzida pela US National Library of Medicine – NLM), LILACS (Literatura Latino-Americana y del Caribe em Ciencias de la Salud) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), no período de 2002 a 2008.

## CICLO CELULAR

O ciclo celular consiste na mudança de descanso e períodos de divisão até a morte celular. Apesar do tempo de duração de cada fase variar com o tipo celular, pelo menos duas grandes barreiras parecem operar em todas as células eucarióticas, que são a transição entre G1→S e G2→M. A fase S, período de síntese de DNA e a fase M, durante a qual os cromossomos se condensam e se alinham no feixe de microtúbulos e as cromátides irmãs são separadas. Estas fases são separadas por intervalos denominados G1 e G2. Quando não estão se dividindo, as células se encontram em uma fase quiescente denominada G0. Essas células só entram em divisão após receberem instruções ou estimulação extracelular, através de substâncias estimuladoras mitogênicas, bloqueio de citocinas antiproliferativas ou mesmo contato com células adjacentes.<sup>3,5</sup>

A transição da fase inicial ou intermediária para o final da G1 é chamada ponto de restrição (R),

enquanto que as transições que ocorrem em outros pontos do ciclo celular são chamadas pontos de checagem, o qual o mais importante se encontra na passagem de G2 para M. A passagem por estes pontos de controle permite que a progressão na divisão celular ocorra somente se as condições da célula estiverem perfeitas, o que inclui replicação de DNA completa e sem danos. As células cancerosas abandonam seus mecanismos de controle e continuam se dividindo sem o mecanismo de morte celular programada. A decisão para se dividir acontece logo que a célula passa do ponto R, e segue seu próprio programa até a divisão. A passagem da célula através do ponto R e dos pontos de checagem é regulada por uma família de proteínas quinases, que incluem uma subunidade regulatória, as ciclinas, e uma subunidade catalítica, as quinases ciclinas dependentes (CDK).<sup>3,5</sup>

As ciclinas são um grupo de proteínas responsáveis pela ativação das principais divisões celulares. Elas regulam a atividade das quinases, que por essa razão são chamadas quinases-ciclinas dependentes. A ativação do complexo CDK específico resulta em uma cascata de fosforilação das proteínas que são necessárias para a passagem por um determinado estágio do ciclo celular.<sup>6</sup> As CDKs são inativas como monômeros, sua ativação depende da ligação com as ciclinas. Elas também participam no controle da transcrição e na apoptose.<sup>7</sup>

A morte celular programada, conhecida como apoptose, é uma propriedade fundamental de todos os organismos multicelulares. Ocorre em diferentes estágios de crescimento, como por exemplo, na degeneração de neurônios que falham nas conexões celulares ou até mesmo para regular o tamanho da população de determinadas células nos tecidos. Quando as células são confrontadas com um ambiente de estresse, elas podem ser destruídas acidentalmente ou podem se auto destruir usando um mecanismo ativo. Isto depende do tipo e intensidade do estresse.<sup>8</sup>

O início do processo é controlado rigidamente por numerosos sinais intra e extracelulares capazes de induzir a morte celular programada. Envolve proteases específicas, chamadas caspases, as quais são ativadas por clivagens proteolíticas como resposta aos sinais que induzem a apoptose. Estas proteases ativas clivam proteínas chaves das células e ocorre a morte rapidamente. A regulação deste processo é tão complexa quanto a regulação do crescimento celular e acompanha uma série de alterações bioquímicas, com modificações morfológicas da célula e do núcleo.<sup>9</sup>

Os processos da apoptose em células animais incluem a condensação da cromatina, a quebra do

DNA, a fragmentação celular e a formação de corpos apoptóticos. A apoptose pode ser detectada por microscopia, histopatologia convencional ou técnicas especiais.<sup>8,9</sup>

## GENE TP53

O TP53 é um gene supressor tumoral localizado na região cromossômica 17p31, que codifica uma proteína de 393 aminoácidos, a proteína p53. Este gene, quando sofre mutações, leva ao desenvolvimento de neoplasias, sendo classificado, portanto como um gene regulador chave do ciclo celular.<sup>4,10,11,12</sup>

O TP53 age como um fator de transcrição que controla vários processos biológicos importantes para o controle do crescimento tumoral, incluindo regulação do ciclo celular, angiogênese e apoptose.<sup>14</sup> A p53 controla a progressão de células da fase G1 para a fase S do ciclo celular, para promover reparos, participa no controle da apoptose das células com danos no DNA e também regula a expressão do fator de crescimento endotelial vascular e ativa a transcrição de inibidores da angiogênese.<sup>4,11,14</sup>

A seqüência codificante da proteína contém cinco regiões mostrando um alto grau de conservação nos vertebrados e apresenta dez éxons codificantes. O gene contém uma região 5' bastante longa que apresenta um éxon 1 não codificante e um íntron 1 com 10 kilobases de pares. As mutações no TP53 são alterações importantes no complexo processo da carcinogênese, sendo o local mais comum de mutações somáticas em cânceres humanos. As alterações genéticas no TP53 são freqüentes em uma variedade de cânceres esporádicos, com freqüências que variam de 10 a 60% dependendo do tipo de tumor e da população. Ocorrem bastante em cânceres associados à exposição ambiental e a carcinógenos ocupacionais. Os tipos e distribuição da linhagem germinativa e somática das mutações do TP53 são bastante similares, sendo a maioria mutações missense nas ligações do DNA, geralmente do éxon 4 ao 9 do gene TP53. Mutações do tipo splice-site, deleções e complexo inserção-deleção também podem ocorrer.<sup>15</sup>

Além de seu papel determinante como gene supressor tumoral, o gene p53 apresenta também outros aspectos importantes, como os polimorfismos da proteína codificada por este gene. Estes polimorfismos podem causar alterações leves ou dramáticas na atividade da proteína. Um dos mais estudados é o do códon 72, podendo codificar uma arginina (Arg) ou uma prolina (Pro), determinando três genótipos: homocigoto



para Arg (Arg/Arg p53), heterozigoto (Arg/Pro p53) ou homozigoto para prolina (Pro/Pro p53). Em estudos anteriores foi mostrado que os pacientes Arg/Arg p53 teriam risco maior de desenvolver câncer cervical associado ao papiloma vírus humano e suspeita de leucemia mielóide crônica.<sup>16,17</sup>

Em um teste com ratos, foi associada a dosagem do gene p53 e o fenótipo de câncer espontâneo. Todos os ratos com o genótipo homozigoto recessivo, sem nenhum alelo da p53 (-/-), acabaram desenvolvendo tumores, principalmente linfomas de timo até os 10 meses de idade, com rápido desenvolvimento do tumor e morte a partir dos 3 meses. Os ratos heterozigotos (+/-) desenvolveram vários tipos de tumores com idade mais avançada. Mais de 95% destes ratos apresentaram osteosarcomas, linfomas de timo e linfomas esplênicos até os dois anos idade. Nos ratos heterozigotos, os níveis de p53 foram reduzidos e a diversidade dos tipos de tumor mostrou que os tecidos se tornaram suscetíveis à perda do segundo alelo da p53.<sup>18</sup>

Pacientes com somente um alelo funcional do TP53 apresentam maior risco de desenvolver múltiplos cânceres quando o alelo restante é inativado por vários mecanismos. A perda da função da p53 cria uma forma de fenótipo mutante, permitindo as células replicarem com o DNA danificado e acelerando o processo da carcinogênese.<sup>15</sup>

## PROTEÍNA P53

Depois de mais de 25 anos de descrita, a proteína p53 tem sido mostrada como papel chave na supressão tumoral e no envelhecimento, e tem sido alvo de muitas pesquisas. A p53 é um fator de transcrição expressa na maioria dos tipos celulares e é ativada em respostas a vários sinais de estresse, principalmente o estresse genotóxico.<sup>15</sup>

A proteína mutada perde sua função reparadora do DNA e indutora da apoptose, o que provoca um aumento no número de mutações celulares e a perpetuação dos clones anormais.<sup>13</sup> A mutação da p53 foi descrita em mais da metade dos tumores humanos, essa proteína mutada apresenta grande estabilidade e longo tempo de meia vida, o que era de aproximadamente 20 minutos na proteína normal, aumenta para várias horas na proteína mutada. Isto gera um acúmulo no núcleo celular, que pode ser identificado pela imunohistoquímica usando anticorpos específicos.<sup>5,10,11,13</sup> No entanto, a p53, em células normais é expressa em baixos níveis e não é detectada. Esse aumento na expressão da p53, quando mutada, pode ser uma

tentativa de frear o ciclo celular como resposta a desregulação.<sup>5</sup>

Os sinais que ativam a p53 incluem os diversos tipos de dano do DNA, hipóxia, encurtamento dos telômeros, choque de temperatura, deficiência nutricional, depleção de microtúbulos, ribonucleotídeos ou fatores de crescimento, modelação da adesão celular e alteração do metabolismo. Uma vez ativada a p53 exerce seus efeitos através de dois mecanismos principais; pelo controle da transcrição (ativação e repressão dos genes) e pela interferência na função de outras proteínas através da formação de complexos.<sup>15,19</sup>

Existem três respostas que ocorrem depois da ativação da p53: apoptose, envelhecimento celular e parada do ciclo celular. Os dois primeiros são terminais para a célula, enquanto que a parada do ciclo permite os processos de reparo e a célula sobrevive. A escolha destes três mecanismos pela célula que está sob estresse depende de um número de outras variáveis. Em algumas células, em que ocorre geralmente a apoptose, a resposta pode ser revertida ou reduzida com tratamento com interleucina 6. A introdução do oncogene RAS ativado em uma célula normal resulta em senescência da célula. Como parte nesse processo de senescência, a p53 produz citoquinas que atacam as células inflamatórias, as quais eliminam a célula RAS transformada do organismo. Em outras palavras, a ativação da p53 em uma célula normal geralmente resulta na sua deleção permanente do conjunto de células com capacidade proliferativa, promovendo uma maneira drástica para a supressão de qualquer célula que possa apresentar uma transformação oncogênica.<sup>15,19</sup>

Além desses mecanismos de resposta, existem outros processos celulares que são alterados por genes regulados pela p53. Estes incluem feedback positivo e negativo, regulação de outros sinais de transdução, alteração na matriz extracelular, alteração no citoesqueleto e processos de reparo do DNA. Estes processos ocorrem em níveis moleculares e celulares, podendo causar conseqüências fisiológicas e sistêmicas, como resposta ao estresse. Exossomas produzidos pela ativação da p53 em uma resposta apoptótica combinada com células dendríticas do corpo pode aumentar o processo imune contra antígenos. Vários genes regulados pela p53 que são expressos e agem no SNC podem se comunicar com neurônios, e em algumas situações resultar em neurodegeneração.<sup>19</sup>

A principal forma de ativação da transcrição é através da ativação direta de uma seqüência específica do DNA, mas pode também reprimir vários genes através de métodos indiretos. Quase todos os genes transcritos pela ativação da p53 possuem um sítio de ligação no

DNA que se liga ao mesmo sítio alvo da resposta da p53. Através de interações proteína-proteína, a p53 pode se ligar e recrutar proteínas de transcrição para a região promotora dos genes regulados pela p53 para induzir a transcrição.<sup>19</sup>

Em alguns genes, a ligação da p53 ao seu sítio alvo resulta na repressão direta do gene. Existem três métodos diretos de repressão direta pela p53. Entre eles, a interferência estérica, que envolve a ligação de uma seqüência específica de DNA, que bloqueia o sítio de ligação de uma proteína de transcrição mais potente. O segundo método, a inativação dos promotores da transcrição ocorre através de interações proteína-proteína. O último método direto é a ativação das histona deacetilases (HDACs), que ocorre através da ligação da p53 a proteína repressora SIN3A, que se liga a HDCA.<sup>19</sup>

Entre os métodos indiretos de repressão da transcrição pela p53, está a ativação de CDKN1A que inibe o complexo ciclina D-CDK4 através da ligação direta. A consequência dessa inibição do complexo é a ausência da hiperfosforilação da proteína de retinoblastoma RB da fase G1 do ciclo celular. A RB não fosforilada reprime a função da família de fatores de transcrição E2F, formando um complexo E2F-DP1-RB. Este complexo inibe os alvos da E2F parando o ciclo celular na fase G1.<sup>19</sup>

Um aspecto bastante controverso é o papel das modificações pós traducionais da p53 na determinação da sua eficácia na regulação da transcrição. Entre elas estão a fosforilação, metilação e acetilação. Estudos mostraram que a p53 precisa dessas modificações no seu domínio C-terminal para se ligar ao DNA *in vitro*, mas não necessita na presença de cromatina. Foi mostrado que a indução da p53AIP1 (apoptose regulada pela p53 induzida pela proteína 1) depende da fosforilação de um resíduo de serina da p53. A fosforilação dos resíduos de serina conferiu a p53 a ativação do gene APC, enquanto a p53 não fosforilada serviu como supressor do APC.<sup>19</sup>

A evidência mais forte que mostra que as modificações pós traducionais são importantes para os mecanismos regulatórios da p53, é o fato que os inibidores HDAC mostraram um aumento nos níveis de p53 acetilada e induziram a apoptose e senescência das células cancerosas e normais.<sup>19</sup>

Outro mecanismo mediado pela p53 é a ativação de sítios de ligações fracos da p53, por suas proteínas homólogas p63 e p73. A p63 participa no desenvolvimento e diferenciação de determinados tecidos, portanto o produto de seu gene não é um supressor tumoral como o da p53. A p73 quando está superexpressa

pode bloquear o ciclo celular e desencadear a apoptose. Existem evidências de que danos ao DNA possam induzir a acetilação do p73 através da acetiltransferase p300, causando apoptose por um mecanismo independente da p53.<sup>13,19</sup>

## SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Em 1969, Li e Fraumeni mostraram quatro famílias com uma predisposição autossômica dominante de diversos tipos de câncer em crianças e jovens adultos, incluindo sarcoma de tecidos moles e câncer de mama. Em 1988, eles expandiram as pesquisas para 24 famílias para caracterizar melhor o fenótipo da síndrome. Estas famílias apresentavam mais tipos de câncer do que o esperado, incluindo osteosarcomas, câncer de mama, carcinoma adrenocortical, tumores cerebrais e leucemia. Este grupo de cânceres foi aceito como a forma clássica da síndrome de Li-Fraumeni (LFS).<sup>14,20,21,22,23</sup>

A base genética da doença é uma mutação na linhagem germinativa do gene TP53, o qual representa um papel importante na tumorigênese, e está mutado em pelo menos 50% dos tumores específicos.<sup>14,21,22,23</sup> Em 1990, foi mostrado que a maioria das famílias com LFS apresentava mutações no gene TP53 e este fato foi confirmado por outros pesquisadores. Baseado em análises, como a amplificação do gene, as mutações apareceram em 80% dos casos. Em 1994, foi descoberto um segundo tipo de LFS, a Li-Fraumeni like (LFL), com mutação de 30 a 40% dos casos.<sup>23</sup>

O gene CHEK2 foi mostrado em 1999, como possível causa de acúmulos de câncer nas famílias com LFS. Foi identificada uma mutação no gene CHEK2 em uma família clássica de LFS, que não apresentava mutação no gene TP53, e em duas famílias sugestivas de LFS. Os sarcomas foram presentes em duas das três famílias.<sup>20,23</sup>

Em um estudo foi mostrado duas mutações diferentes no gene p53, uma no íntron 5 (IVS5-1 G → A) e no éxon 7 (Asn235Ser 704 A → G), ambas classificadas como patogênicas. Foram observadas famílias com estas mutações com câncer de mama, que foi o tipo predominante, e não foram identificadas mutações no BRCA1 e BRCA2, marcadores típicos de câncer de mama, indicando que a mutação no p53 está associada com a predisposição ao câncer.<sup>21</sup>

Em relação ao sexo também foram observadas diferenças significativas, as mulheres que apresentaram mutações no p53 apresentaram mais chances de desenvolver tumores que os homens com as mesmas mutações, devido ao câncer de mama e de ovário.<sup>23</sup>

A LFS serve como um modelo para estudar os diferentes mecanismos que controlam a iniciação de um tumor em indivíduos diferentes. Nas doenças genéticas, a variação na idade em que o paciente é diagnosticado, é determinada por dois mecanismos principais: os modificadores genéticos, genes que modificam ou influenciam a severidade da carga genética anormal, e a antecipação genética. Esta é definida como uma maior incidência, o aparecimento mais cedo ou o aumento da gravidade da doença nas gerações sucessivas.<sup>22</sup>

A antecipação genética desempenha um papel importante na LFS. Foi descoberto um polimorfismo MDM2-SNP309, o qual pode ser um modificador genético nos cânceres que apresentaram mutações na p53. O MDM2 é um regulador negativo da p53, levando a p53 a degradação proteossômica. A variação SNP309, localizada no gene do MDM2, aumenta a ligação de fatores de transcrição e eleva os níveis de MDM2. Como a p53 possui afinidade com o MDM2, é esperado um aumento na degradação da p53.<sup>22</sup>

Também foi relacionado com a LFS, o tamanho dos telômeros dos pacientes. Os telômeros são seqüências protetoras que constituem o final dos cromossomos e estão envolvidos em praticamente todos os tipos de cânceres no homem.<sup>4</sup> Os pacientes com LFS apresentaram telômeros mais curtos e disfuncionais, o que foi associado com a progressão de tecidos normais até neoplasias. Não é entendido porque os pacientes com LFS possuem atritos nos telômeros mais rapidamente que indivíduos normais, mas este fato já foi observado em outras síndromes envolvendo anormalidades com o reparo do DNA. A falta do p53, permite as células com disfunção nos telômeros, ambas somáticas e germinativas, escaparem do processo de senescência e continuarem se multiplicando. Isto levará ao nascimento de crianças com os telômeros mais curtos nas próximas gerações.<sup>22</sup> A atividade da telomerase encontra-se muito baixa ou ausente nos tecidos normais, entretanto nas células neoplásicas sua atividade está presente ocasionando imortalidade celular. A integridade dos telômeros é fundamental para a manutenção da estabilidade cromossômica e para prevenir fusão de cromossomos e translocações.<sup>4</sup>

O tratamento para a LFS com sucesso é difícil devido à frequência de múltiplas malignidades que apresentam defeitos genéticos na p53, que são fundamentais para a progressão do câncer e o desenvolvimento da resistência ao tratamento. O mais paradoxo no tratamento de tumores da LFS é que as terapias citotóxicas convencionais que induzem ao dano no DNA, atacam tanto as células cancerosas quanto as células normais, o

que contribui para a alta incidência de tumores secundários nestes pacientes. Devido a este fato, estão sendo estudados tratamentos específicos para a LFS, com a transferência do gene p53.<sup>14</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos sobre a p53 ainda causam impacto nos conhecimentos da biologia molecular do câncer. O desafio é transformar os conhecimentos em avanços na prevenção, detecção, prognóstico e tratamento da doença. Novas descobertas sobre a função e o controle da p53 continuam surgindo. O entendimento exato da síndrome de Li-Fraumeni e sua relação com as mutações na linhagem germinativa da p53 ainda estão incompletos. Estudos adicionais são necessários para identificar o papel dos carcinógenos ambientais entre os membros das famílias, possíveis hereditariedades genéticas, o poder de penetrância do gene mutante, os polimorfismos da p53, entre outros.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WARD, Laura. Entendendo o processo molecular da tumorigênese. *Arq Bras Endocrinol Metab.* São Paulo, v.46, n.4, p.351-360, ago.2002.
2. PELÚZIO, M et al. As proteínas supressoras em neoplasias malignas – Conhecendo seu papel. *Rev Bras Nutr Clin.* São Paulo, v.21, n.3, p.233-238, ago.2006.
3. CIPOLLOTTI, R et al. Inactivation of the p15 gene in children with acute lymphoblastic leukemia. *Sao Paulo Med J.*, São Paulo, v.121, n.5, p.203-206, 2003.
4. DUARTE, R e PASCHOAL, M. Marcadores moleculares no câncer de pulmão: papel prognóstico e sua relação com o tabagismo. *J Bras Pneumol.* Brasília, v.32, n.1, p.56-65, jan/fev 2006.
5. DONANGELO, I e GADELHA, M. Bases moleculares dos adenomas hipofisários com ênfase nos somatotropinomas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* São Paulo, v.48, n.4, p.464-479, ago.2004.
6. NEVES, A et al. Comparison between imunohistochemical expression of cyclin D1 and p21 and histological malignancy graduation of oral squamous cell carcinomas. *Braz Dent J.* São Paulo, v.15, n.2, p.93-98, 2004.
7. CANDURI, F et al. Structural bioinformatics of cyclin-dependent kinases complexed with inhibitors. *Ecl Quim.* São Paulo, v.28, n.1, p.45-53, 2003.
8. RIBEIRO, J et al. Involvement of mitochondria in apoptosis of cancer cells induced by photodynamic therapy. *J Bras Patol Med Lab.* Rio de Janeiro, v.40, n.6, p.383-390, dez. 2004.

9. PEREIRA, K et al. Apoptosis as a prognostic marker in canine mammary tumors by Tunel. *Bras J Vet Res Anim Sci.* São Paulo, v.40, n.5, p.359-365, mai. 2003.
10. SIROMA, M e BARACAT, F. Associação entre a presença da proteína p53 e o grau de diferenciação em carcinomas ductais invasivos de mama. *Rev Bras Gineol Obstet.* Rio de Janeiro, v. 28, n.5, p.298-303, mai. 2006.
11. FONSECA, G et al. The role of HER2/neu, BCL2, p53 genes and proliferating cell nuclear protein as molecular prognostic parameters in localized prostate carcinoma. *Sao Paulo Med J.* São Paulo, v. 122, n.3, p.124-127, 2004.
12. ALMEIDA, O et al. Carcinoma ductal in situ associado a carcinoma invasivo na mesma mama: análise do grau nuclear e da expressão das proteínas p53 e c-erbB-2 e dos receptores de estrógeno. *Rev Bras GInec Obst.* Rio de Janeiro, v. 26, n.6, p.435-439, 2004.
13. RIBEIRO-SILVA, A e ZUCOLOTO, S. A família do p53: aspectos estruturais e funcionais do p73 e do p63. *J. Bras. Patologia.* Rio de Janeiro, v.39, n.2, p.179-184, nov.2002.
14. SENZER, N et al. p53 therapy in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Mol Cancer Ther.* Philadelphia, v.6, n.5, p.1478-1482, mai. 2007.
15. ACHATZ, M et al. TP53 Gene and Li-Fraumeni Syndrome. *Applied Cancer Research.* São Paulo, v.25, n.2, p.51-57, 2005.
16. HAMÚ, C et al. Polimorfismo do gene tp53 no códon 72 em pacientes com suspeita de LMC. *Rev Bras Hematol Hemoter.* Rio de Janeiro, v.29, n.4, p. 346-350, 2007.
17. ANSCHAU, F et al. Associação entre o polimorfismo no códon 72 e as lesões pré-malignas e malignas cervicais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* Rio de Janeiro, v.27, n.10, p.607-612, out. 2005.
18. HILL, K et al. Most spontaneous tumors in a mouse model of Li-Fraumeni syndrome do not have a mutator phenotype. *Carcinogenesis.* [s.l], v.27, n.9, p.1860-1866, abr. 2006.
19. RILEY, T et al. Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nature Reviews.* [s.l], v.9, p. 402-410, mai.2008
20. EVANS, D et al. Is CHEK2 a cause of the Li-Fraumeni syndrome? *J Med Genet.* London, v.45, n.1, p.63-64, jan. 2008.
21. HEST, L et al. Two TP53 germline mutations in a classical Li-Fraumeni syndrome family. *Familial Cancer.* [s.l], v.6, p.311-316, fev.2007.
22. TABORI, U et al. Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Research.* Philadelphia, v.67, p.1415-1418, fev. 2007.
23. WU, C et al. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Research.* Philadelphia, v.66, p.8287-8292, ago.2006.

# INFLUÊNCIA DO TEMPO DE PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS NO DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS

FLAVIANE STIGGER FEIJÓ  
LUCIANO DE OLIVEIRA SIQUEIRA

Universidade de Passo Fundo, Curso de Farmácia, BR 285, Km 171, Campus I, Bairro São José  
99010-210, Passo Fundo-RS.

Autor responsável: F.S. Feijó  
E-mail: luciano@upf.br

## INTRODUÇÃO

No plasma, há cerca de 154 mEq/L de cátions e 154 mEq/L de ânions. O equilíbrio hidroeletrolítico é estabelecido quanto a soma das cargas positivas for igual. Em todas as circunstâncias, o sódio é o responsável pela maior parte dos equivalentes catiônicos. Desta forma, o bicarbonato constitui um elo entre o equilíbrio ácido-básico e o equilíbrio hidroeletrolítico, já que ele faz parte dos dois sistemas. Para que se mantenha a eletroneutralidade, quando ocorre uma queda de bicarbonato ocorre um aumento de cloreto e vice-versa. Assim, a interação entre prótons e ânions, de um modo cumulativo com os componentes normais do soro, resulta em padrões de eletrólitos que possibilitam a classificação de todas as acidoses ou alcaloses metabólicas (1-6).

Distúrbios que envolvem potássio, sódio e cloreto podem ocasionar distúrbios neuromusculares, câimbras, infarto, podendo levar a morte súbita. Distúrbios relacionados ao cálcio afetam diretamente os ossos e a contração muscular. Deficiências de magnésio afetam diretamente o metabolismo da glicose (como cofator de enzimas da rota glicolítica), distúrbios relacionados ao fortalecimento ósseo e formação de ATP (adenina trifosfato), por isso a importância de não ocorrerem erros diagnósticos devido à falhas durante a coleta e preparação do material para análise (4-8).

Não existem métodos laboratoriais que possam medir com confiabilidade a perda de fluidos. Sendo estas realizadas através da determinação de substâncias como o eletrólitos e o hematócrito (9). O sódio serve especialmente para detectar a hiperosmolaridade causada pelas perdas hídricas. As alterações no valor do he-

matócrito refletem o ganho de água com menor rapidez que o sódio (8-12).

Apesar de sua confiabilidade e reprodutibilidade, o custo operacional de equipamentos com eletrodo íon seletivo restringe-se a poucos laboratórios. Por isso, muitos laboratórios de análises clínicas de pequeno-médio porte utilizam a análise de sódio, potássio e lítio utilizando a fotometria de chama. Além disso, a freqüente utilização de postos de coleta em grandes laboratórios, podem fazer com que o tempo de processamento de amostras seja expandido, suscetibilizando uma maior troca eletrolítica entre plasma e células.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi verificar a influência do tempo de processamento de amostras para as concentrações dos eletrólitos medidos nos laboratórios de pequeno-médio porte.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Casuística

Participaram do estudo de 20 pacientes, sendo destes 11 mulheres e 9 homens com idade média de 45 anos e com valores normais de hematócrito. Nenhum dos voluntários era fumante, possuíam histórico de doenças crônico/degenerativas ou fazia uso de medicação no momento da análise. Todos aceitaram participar do estudo voluntariamente, o qual foi assinado o termo de consentimento informado conforme o Código de Nuremberg (1947), Declaração dos Direitos do Homem (1948) e a Declaração de Helsinque. O Projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade de Passo Fundo, segundo o regulamento 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde.



## Protocolo experimental

As amostras de sangue (9 mL) foram coletadas asepticamente da fossa antecubital, pelo sistema BD Vacutainer® (Becton & Dickinson) em três tubos distintos que foram mantidos em Banho Maria pelo tempo de 1 hora, 2 horas e 4 horas, respectivamente, para posterior separação do soro do sangue total por centrifugação a 1500 rpm por 15 minutos.

Após a centrifugação retirou-se em torno de 1,5 mL do sobrenadante e acondicionados em frascos de Eppendorf para a posterior análise bioquímica. As análises dos eletrólitos sódio e potássio empregou-se o fotômetro de chama (Micronal®). Para a análise de cálcio, cloretos e magnésio foram determinados pelo método colorimétrico de ponto final e o fósforo pelo método de UV (Labtest Diagnostica®) de acordo com as instruções de uso de fabricante para o equipamento automatizado Targa 3000®.

Utilizou-se dois soros controles (normal e patológico – Qualitrol 1 e 2 Labtest Diagnostica®) em todas as análises realizadas e as dosagens em cada tempo foram realizadas em triplicata.

## Análise estatística

Para a análise dos efeitos do tempo de processamento das amostras, comparado com a primeira hora de separação sobre parâmetros de análise hidro-eletrolítica, os resultados foram analisados por comparação de médias mediante análise de variância (ANOVA), seguido de análise post hoc utilizando o teste de Tukey, com nível mínimo de significância de  $p < 0,05$ . Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores de sódio, potássio, cloretos, cálcio e magnésio não sofreram alterações significativas nas suas dosagens nos tempos de 1, 2 e 4 horas após o seu processamento. As dosagens de fósforo apresentaram variações significativas em relação ao tempo de processamento, apresentando um aumento de 0,4 mg/dL do tempo de 60 min para o tempo de 240min (figura 2).

A análise dos resultados mostra que o tempo processamento das amostras de sangue até quatro horas não interferiu de forma significativa para a determinação da maioria dos eletrólitos no diagnóstico de distúrbios eletrolíticos. No entanto, deve-se atentar a importância de que o tempo de processamento para parâmetros ácido-base deve ser criteriosamente obedecido, uma vez que podem influenciar no grau de ionização eletrolítica alterando o pH e conseqüentemente o caráter de ligação com proteínas (cálcio ionizado, por exemplo), parâmetros não avaliados neste estudo.

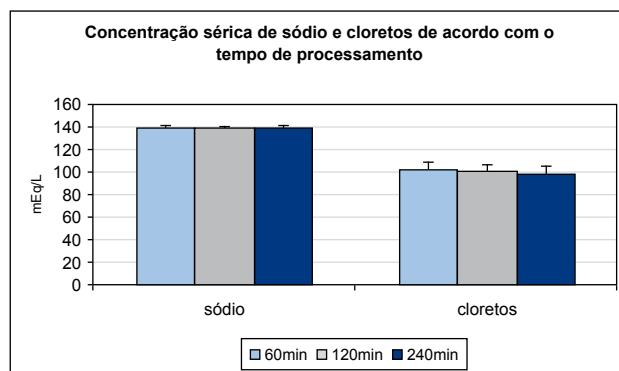


Figura 1. Análise da concentração sérica de sódio e cloretos nos tempos de processamento de amostra de 60, 120 e 240 min. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão.

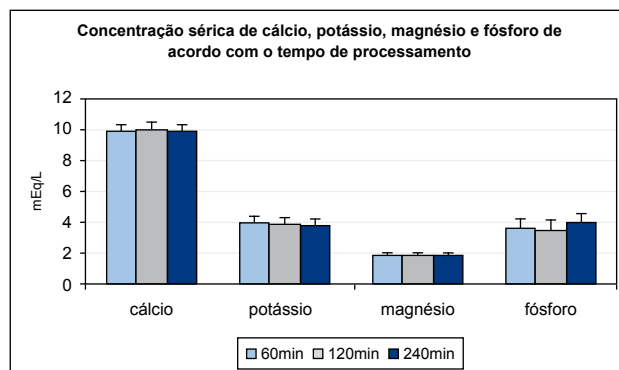


Figura 2. Análise da concentração sérica de cálcio, potássio, magnésio e fósforo nos tempos de processamento de amostra de 60, 120 e 240 min. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão.

Por outro lado, o tempo de processamento caracterizou-se por uma elevação estatisticamente significativa de fósforo sérico. Esta elevação justifica-se pelo metabolismo energético dos elementos figurados do sangue, consumindo ATP e convertendo em ADP + Pi, acarretando numa elevação de sua concentração de fósforo inorgânico sérico.

Os resultados obtidos no presente estudo, apesar de promissores, são limitados pelo pequeno número amostral. É recomendado que um número maior de análises para confirmar que os eletrólitos sofrem essa influência e particularmente no caso do sódio e potássio, ser empregado um método mais sensível (eletrodo íon seletivo) e menor suscetibilidade de erros pré-analíticos relacionada a diluição.

## CONCLUSÃO

Os dados obtidos no presente estudo demonstram que as concentrações de eletrólitos em amostras de sangue não sofrem alterações significantes até quatro

horas após a coleta, assegurando um maior tempo de processamento para os laboratórios. Cabe ressaltar que análise de fósforo apresentou alteração dos seus valores em relação ao tempo de processamento. De acordo com os dados encontrados, cabe alertar que os laboratórios de análises clínicas devem rever sua rotina de processamento de amostras e o tempo até a realização de suas análises, visando a obtenção de resultados consistentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1999. p.101-183
2. ANDERSSON, B.. **Regulation of blood fluids**. Annu. Rev. Physiology, 1977. p. 38
3. BARONI, Graziela, et.al. **Valores séricos de cálcio, fósforo, sódio, potássio e proteínas totais em caprinos fêmeas da raça parda alpina**. Revista Ciência Rural, vol 31 nº3, 2001
4. CASSARTELLI, C., Brugger E.. **Distúrbios eletrolíticos – terapia intensiva em pediatria**. 3º ed. Rio de Janeiro: Medsi Editora Médica e Científica. 1992
5. CUNHA, D. F. da, et.al. **Resposta de fase aguda e níveis séricos de magnésio em pacientes hospitalizados**. Revista Assistência Médica do Brasil, nº 45, 1999. p. 142-6
6. EVORA, Paulo R. B. et al..**Distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico e do equilíbrio acidobásico – uma revisão prática**. Medicina, Ribeirão Preto, n º 32, 1999. p. 451-469
7. GRUDTNER, Vera Sônia. et.al. **Aspectos da absorção no metabolismo de cálcio e vitamina D**.Revista Brasileira de Reumatologia, vol 37 nº3, 1997. p.143-151
8. HARPER, Harold A..**Manual de química fisiológica**. 4 º ed. São Paulo: Atheneu, 1977. p. 201-238 e 437-458
9. HENRY, Jonh B. et al.. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por métodos laboratoriais**. 18 º ed. São Paulo: Editora Manoele, 1995. p. 135 -196 e 443-853
10. JUNQUEIRA, Otto M., et.al. **Efeitos da fontes e níveis de sódio, cloro e potássio e da relação (Na + K)/ Cl, sobre o desempenho e características do plasma sanguíneo de poedeiras comerciais**. Revista Brasileira de Zootecnia, vol. 29, 2000. p. 1110-1116
11. MAY, R.J., Nath, B. J. **Shapiro: Absorção alterada na doença**. Nutrição em cirurgia. 1995. p.515-538
12. MOTTA, J.. **Bioquímica clínica para laboratório: princípios e interpretações**. 4. ed. Caxias do Sul: Missau, 2003. p. 187-203
13. MURRAY, Robert K., et al.. **Harper: Bioquímica**. 9 º ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2002. p. 208-218
14. NAVES, Luciana A. et.al.. **Distúrbios na secreção e ação do hormônio anti-diurético**. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica, vol. 47 nº4. 2003. p. 467-481
15. NETO, Osvaldo M. V., Neto, Miguel M. **Distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico**. Medicina, Ribeirão Preto, n º 36, 2003. p. 325-337
16. ROSS, Michael H. **Histologia Texto e Atlas**. 2 º ed. São Paulo: Panamericana, 1993. p.181-202
17. WHANG, R., Hampton, E.M., Whang, D.D.. **Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency**. Ann Pharmacother, 1984.p. 28:220-6

# ERRO DE MEDICAÇÃO: ASPECTOS TEÓRICOS E CONCEITUAIS

ROBERTA ROSSO<sup>1</sup>  
INDIANARA REYNAUD TORETI BECKER<sup>2</sup>  
JULIANA LORA<sup>2</sup>  
MARILÚCIA RITA PEREIRA<sup>2</sup>  
ANGELA ERNA ROSSATO<sup>2</sup>

1. Farmacêutica, docente do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC; Integrante do Grupo de Estudo e Pesquisa em Assistência Farmacêutica – GEPAF, Departamento de Farmácia, Bloco S, 2º andar, Avenida Universitária, 1105, Bairro Universitário, Caixa Postal 3167, 88.806-000, Criciúma, SC.
2. Acadêmicas do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC.

Autor Responsável: A.E.Rossato  
E-mail: aer@unesc.net

## INTRODUÇÃO

A utilização de medicamentos é a intervenção terapêutica de maior prevalência no ambiente hospitalar, e nos últimos anos têm-se evidenciado problemas decorrentes de sua má utilização (COSTA et al., 2006). Estima-se que na administração de uma dose de um medicamento estão implicados de 20 a 30 passos diferentes durante os processos de prescrição, dispensação e administração, isso somado ao estado clínico do paciente e ao fato de que este chega a receber mais de 15 medicamentos por dia. Esse conjunto de fatores favorece o surgimento de eventos adversos e erros de medicação no ambiente hospitalar, comprometendo a saúde e o bem estar do paciente (LEAPE et al., 2000; LÓPEZ 2004a).

Os erros de medicação que são considerados eventos adversos ao medicamento passíveis de prevenção. São ocorrências comuns que podem assumir dimensões clinicamente significativas podendo levar a importantes agravos à saúde dos pacientes, com relevantes repercussões econômicas e sociais, sendo considerados atualmente um importante problema de saúde pública (ROSA et al., 2008; SILVA & CASSIANI, 2004).

Estudos realizados por Kohn et al. (1999) estimam que erros médicos ocasionam entre 44.000 a 98.000 mortes por anos nos Estados Unidos da América, uma mortalidade que ultrapassa as mortes ocorridas em acidentes de trânsito, câncer de mama e por *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). Destas mortes, 7.000 são decorrentes de erros de medicação, sendo que o custo anual de morbidade e mortalidade referentes a estes erros, nos EUA tem sido estimados em torno de 76,6 bilhões de dólares, sendo que 60% destes custos

poderiam ter sido evitados (CASSIANI, 2005; MIASSO et al., 2006).

Embora o Brasil ocupe a quinta colocação mundial no consumo de medicamento e o primeiro lugar na América Latina, a magnitude real do problema dos erros de medicação não é conhecida (CASSIANI, 2005; MORAIS, 2001), e os estudos relacionados a erros de medicação, são ainda insipientes. No entanto, atualmente este tema esta saindo da paralisia que se encontrava e começa a movimentar debates no setor de saúde. O Governo brasileiro tem desenvolvido ações com vistas a aumentar a segurança do paciente com a criação do núcleo de Uso Racional de Medicamentos (URM), criação das Farmácias Notificadoras e em 2001 a criação do Projeto Hospital Sentinela onde construiu uma rede de hospitais de referência que fornecem dados sobre eventos adversos (CFF, 2006; ROSA & PERINI, 2003).

Mario Borges, farmacêutico, idealizador do Fórum Internacional sobre segurança de medicamentos, em entrevista à Revista *Pharmacia Brasileira*, menciona que a maioria dos profissionais envolvidos com o problema (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) não sabe sequer identificar um erro de medicação e, diante de um erro, a primeira providência que deveria ser tomada é identificar a sua gravidade para, ato contínuo, tratá-lo (CFF, 2006).

Os profissionais de saúde devem primeiramente conhecer a terminologia, tipos, causas comuns e gravidade de cada erro para posteriormente trabalhar em prol da diminuição da incidência de erros de medicação, buscando permanentemente medidas de prevenção, através de condutas e de estratégias que visam proteger todos os envolvidos, principalmente o paciente (SILVA & CASSIANI, 2004). Diante do exposto, este artigo tem como

objetivo abordar os aspectos conceituais e teóricos sobre erros de medicação, fatores causais e medidas de prevenção no ambiente hospitalar.

## **O SISTEMA DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E AS CAUSAS DOS ERROS DE MEDICAÇÃO**

Segundo a *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations* (JCHCO), um sistema de utilização de medicamentos é um conjunto de processos inter-relacionados que possuem como objetivo comum a utilização dos medicamentos de forma segura, efetiva, apropriada e eficiente (NADZAM, 1998).

Os sistemas de utilização de medicamentos nos ambientes hospitalares podem ser simplificados em cinco principais processos. O primeiro processo é a seleção e a gestão dos medicamentos realizada por uma equipe multidisciplinar; seguida pela prescrição dos medicamentos, que deve ser realizada pelos prescritores e estes tem a função de eleger o melhor tratamento após avaliação criteriosa do estado de saúde do paciente. Em seguida temos a validação da prescrição pelo profissional farmacêutico, que através do Serviço de Farmácia Hospitalar prepara e dispensa os medicamentos prescritos. Posteriormente os medicamentos são administrados aos pacientes pelo serviço de enfermagem, tendo como última etapa do processo a monitorização do paciente que engloba todos os profissionais (NADZAM, 1998).

Segundo Leape et al. (2000), cada etapa apresenta potenciais variados para ocorrência de erros. O funcionamento global desse sistema dependerá de todos os profissionais envolvidos e de suas capacidades de coordenação e trabalho em equipe. Por isso a importância de conhecer como funcionam os processos que integram o sistema, seus pontos vulneráveis, causas e fatores que contribuem para o aparecimento dos erros e as responsabilidades de cada profissional para assim, estabelecer uma evolução e melhora dos mesmos (LÓPEZ, 2003; OTERO et al., 2002). Estudos demonstram que a maioria dos erros é resultante de deficiência nos sistemas, e não devido a falhas individuais. No entanto a falha humana existe e está associado a fatores externos e internos a que o indivíduo está exposto. Quando algum incidente ocorre, a tendência é procurar escondê-lo, quando isso não é possível, o foco é geralmente dirigido às pessoas, negligenciando-se a busca das causas sistêmicas do problema (LÓPEZ, 2003; ROSA & PERINI, 2003).

O elevado consumo de medicamentos, a complexidade e a diversidade de pacientes, centenas de membros no *staff*, associados as suas especificidades particulares e profissionais, bem como a rotatividade

dos mesmos dentro das organizações; segmentação da assistência sanitária, a falta de incorporação de novas tecnologias e equipamentos, processos inefetivos de administração de medicamentos, aliados a complexidade do sistema de utilização de medicamentos propiciam o aparecimento de erros de medicação nas instituições hospitalares (NADZAM, 1998; OTERO et al., 2002; LÓPEZ, 2004a).

O grande número de especialidades farmacêuticas disponíveis é uma das variáveis que proporciona o aparecimento de erros no processo de seleção, distribuição e administração de medicamentos. A falta de informação atualizada sobre os medicamentos no próprio lugar de trabalho, associado à falta de informação sobre o paciente, quando se prescrevem, dispensam ou se administram os medicamentos são fatores que contribuem para a ocorrência de erros, comprometendo a segurança do paciente, pois se trata de informações necessárias para selecionar corretamente o medicamento, validar a prescrição e assegurar a administração adequada do medicamento (OTERO et al., 2002). Uma pesquisa realizada no Brasil por Louro et al. (2007) mostrou que 7,7% dos erros de medicação foram ocasionados no momento da prescrição, e possivelmente ocorreu por falta de conhecimento do medicamento ou por falta de informação do paciente.

Erros também são gerados na etapa da prescrição e transcrição, devido a prescrições ilegíveis ou pouco legíveis, ambíguas, incompletas, confusas ou inadequadas. Na etapa de dispensação os erros podem ocorrer devido a problemas na rotulagem, embalagens parecidas de especialidades diferentes e denominação dos medicamentos como semelhança fonética e ortográfica (OTERO et al., 2002; LÓPEZ et al., 2003; ROSA et al., 2008).

Excesso de trabalho, problemas no ambiente (iluminação, nível de barulho, interrupções frequentes), falta ou falha no treinamento, falta de profissionais, falha na comunicação, problemas nas políticas e procedimentos ou mesmos produtos inadequados utilizados na medicação do paciente, favorecem o aparecimento de erros de medicação (OTERO et al., 2002; MIASSO et al., 2006;).

A análise sistemática das causas dos erros de medicação em cada instituição é fundamental para determinar quais são as falhas ou pontos vulneráveis do sistema e desenvolver medidas para preveni-los (LÓPEZ, 2003).

## **TERMINOLOGIA E ASPECTOS CONCEITUAIS**

Quanto à terminologia, persiste atualmente certa imprecisão para denominar os efeitos negativos derivados da utilização dos medicamentos, dificultando a

análise e a comparação de diferentes estudos e dificultando conhecer a magnitude do problema. Em virtude disso duas importantes organizações têm convergido esforços para chegar a uma taxonomia consensual, são elas a National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) e a American Society of Health System Pharmacists (ASHP) (CASSIANI, 2005; ROSA & PERINI, 2003). Neste trabalho será abordada a terminologia de maior aceitação e referenciada até o momento.

Os **Acidentes com Medicamentos** são todos os incidentes, problemas ou insucessos, inesperados ou previsíveis, produzidos ou não por erros, conseqüência ou não de imperícia, imprudência ou negligência, que ocorrem durante o processo de utilização dos medicamentos. Englobam toda a seqüência de procedimentos técnicos ou administrativos e podem ou não estar relacionados a danos ao paciente (LÓPEZ & DOMÍNGUES-GIL, 2000; ASHP, 1998; ROSA et al., 2008)

Já os **Eventos Adversos a Medicamentos** são definidos como qualquer dano grave ou leve causado por uso terapêutico (inclusive a falta do uso) de um medicamento e estes podem ser classificados em dois tipos segundo a possibilidade de prevenção. Sendo que os **eventos adversos a medicamentos preveníveis** são causados por erros de medicação, portanto dano com erro e os **eventos adversos a medicamentos não preveníveis**, são produzidos apesar do uso apropriado dos

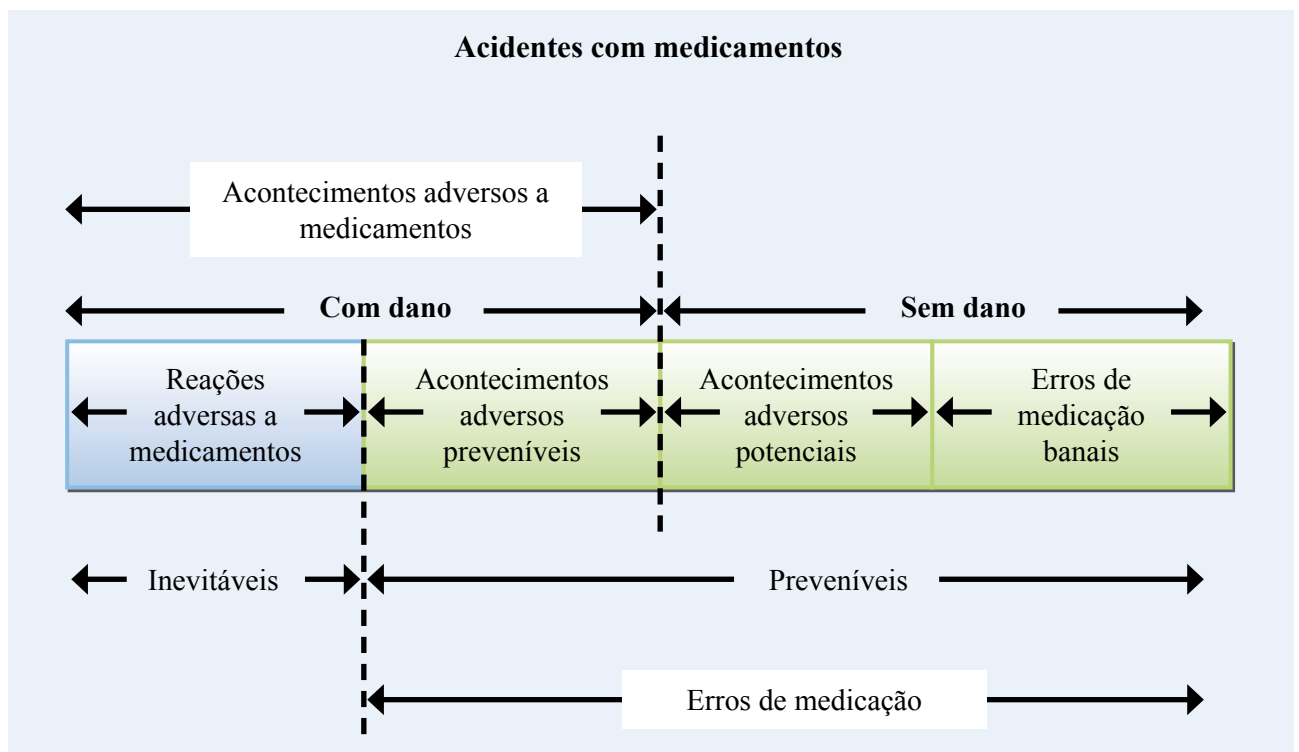
medicamentos (dano sem erros) e dizem respeito às denominadas reações adversas a medicamentos (RAM) (LEAPE et al., 1998; OTERO et al., 2002).

A **Reação adversa a medicamento** é qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresenta após a administração de medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, ou com o objetivo de modificar uma função biológica (WHO, 2002; ROSA et al., 2008; ANACLETO et al., 2005). Já um **evento adverso potencial** é um erro de medicação grave que poderia ter causado um dano, porém não chegou a causar, por sorte ou porque foi interceptado antes de chegar ao paciente (LEAPE et al., 1998; LÓPEZ et al., 2003).

A *Nacional Coordinating Council for Medication Errors Reporting and Prevention* – NCCMERP define **Erro de medicação** como sendo qualquer evento evitável que pode causar ou levar ao uso inadequado dos medicamentos, ou prejudicar o paciente independente se o medicamento está no controle de profissionais de saúde, pacientes, ou do cuidador (NCCMERP, 1998).

A figura abaixo mostra a Relação entre acidentes com medicamentos, acontecimentos adversos por medicamentos, reações adversas a medicamentos e erros de medicação.

Segundo a *American Society of Health-System Pharmacists* – ASHP (1993), os erros de medicação podem ser classificados de acordo com a sua origem, sendo que



Fonte: LÓPEZ & DOMÍNGUES-GIL, 2002.



a ASHP classificou 12 tipos de erros de medicação em suas diretrizes para prevenção de erros de medicação nos hospitais, conforme descrito no quadro 1.

Estudo feito por Costa et al. (2006) indica que dos 638 medicamentos administrados que foram observados, 209 continham algum erro. Desses erros 10,5% foram por omissão da dose prescrita, 10,2% por administração de doses de um medicamento que não foi prescrito, 8,3% por administração do medicamento 30 minutos ou mais, antes ou depois do momento programado e 3,3% por administração do medicamento correto, pela via correta, porém preparada em quantidade diferente da prescrita.

Outro aspecto dos erros de medicação que interessa determinar é a gravidade de suas conseqüências para os pacientes (OTERO et al., 2002). A NCCMERP (1996) adotou um índice de erros de medicação, em que classifica os erros de acordo com a gravidade. O índice considera fatores como: se o erro atingiu o doente e se o paciente foi prejudicado e a que grau. O índice possui nove categorias (A a I) onde se agrupam em quatro níveis: erro potencial ou não erro, erro sem dano, erro com dano e erro mortal.

Estudo realizado por López et al. (2003) mostrou que os erros atingem todas as categorias relacionadas à gravidade dos erros de medicação, sendo que 78% foram erros das categorias B, C e D que não alcançaram ou não chegaram a provocar danos aos pacientes. Erros que chegaram a produzir dano ou causar a morte dos pacientes (categorias E e I) foram inferiores a 10% e 11,1% dos casos foram erros potenciais e em 1,4% as conseqüências foram desconhecidas.

## PREVENÇÃO DOS ERROS DE MEDICAÇÃO

A estratégia de prevenção para reduzir a ocorrência dos erros de medicação em instituições hospitalares, deve ser fundamentada na criação de uma cultura de segurança voltada para melhorar o sistema de utilização de medicamentos, ao invés da cultura punitiva do indivíduo que se tem praticado atualmente (ROSA & PERINI, 2003; OTERO et. al., 2002).

Estudo feito por Cohen (1996) aponta que na ocorrência de um erro de medicação, não é dada prioridade a educação e sim a punição e isso, ao invés de ajudar

**Quadro 1.** Tipos de erros de medicação. Classificação segundo ASHP.

TIPOS DE ERROS	DESCRIÇÃO
<b>Erros de prescrição</b>	Seleção incorreta do medicamento prescrito, doses, forma farmacêutica, quantidade, via de administração, concentração, frequência de administração ou instruções de uso; prescrições ilegíveis ou prescrições que induzem a erros que podem alcançar o paciente.
<b>Erro por omissão</b>	Não administrar uma dose prescrita a um paciente antes da seguinte dose programada, se houver.
<b>Hora de administração errada</b>	Administração da medicação fora do período de tempo pré-estabelecido no horário programado de administração.
<b>Medicamento não prescrito</b>	Administração ao paciente de um medicamento não prescrito.
<b>Erro de dose</b>	Administração ao paciente de uma dose maior que a prescrita, ou administração de dose duplicada ao paciente.
<b>Forma farmacêutica errada.</b>	Administração ao paciente de um medicamento em uma forma farmacêutica diferente da prescrita.
<b>Preparação errada do medicamento</b>	Medicamento incorretamente formulado ou manipulado antes da sua administração.
<b>Erro na técnica de administração</b>	Procedimento ou técnica inapropriada na administração de um medicamento.
<b>Medicamento deteriorado</b>	Administração de um medicamento vencido, ou que a integridade física ou química tenha sido alterada.
<b>Erro de monitorização</b>	Não ter revisado o tratamento prescrito para verificar sua idoneidade e detectar possíveis problemas, ou não ter utilizado os dados clínicos ou analíticos pertinentes para avaliar adequadamente a resposta do paciente a terapia prescrita.
<b>Falta de cumprimento do paciente.</b>	Cumprimento inadequado do tratamento prescrito pelo paciente.
<b>Outros.</b>	Outros erros de medicação não incluídos nas categorias descritas anteriormente.

Fonte: ASHP, 1993; OTERO et al., 2002.

**Quadro 2.** Categoria das gravidades de erros de medicação.

CATEGORIA		DEFINIÇÃO
Não erro/Erro potencial	<b>Categoria A:</b>	Circunstâncias ou eventos que têm a capacidade de causar erro.
Erro sem dano	<b>Categoria B:</b>	Ocorreu um erro, mas o erro não atingiu o paciente.
	<b>Categoria C:</b>	Ocorreu um erro que atingiu o paciente, mas não causou danos ao paciente.
	<b>Categoria D:</b>	Ocorreu um erro que atingiu o paciente e não causou dano, porém precisou de monitorização para confirmar que não resultou em danos para o paciente.
Erro com dano	<b>Categoria E:</b>	Ocorreu um erro que pode ter contribuído ou causou um dano temporal ao paciente, necessitou de intervenção.
	<b>Categoria F:</b>	Ocorreu um erro que pode ter contribuído ou causado um dano temporal ao paciente, necessitando prolongar a hospitalização.
	<b>Categoria G:</b>	Ocorreu um erro que pode ter contribuído, ou resultou em danos permanentes ao paciente.
	<b>Categoria H:</b>	Ocorreu um erro que é exigido intervenção necessária para sustentar vida.
Erro mortal	<b>Categoria I:</b>	Ocorreu um erro que pode ter contribuído, ou resultou na morte do paciente.

Fonte: NCCMERP 1996.

a prevenir, faz com que cada vez menos os erros sejam notificados prejudicando o conhecimento e as medidas de correção e aperfeiçoamento do sistema. Por isso deve ser criado um ambiente não punitivo, com a finalidade de incentivar a notificação voluntária dos erros e assim identificar as falhas no sistema de utilização de medicamentos (LÓPEZ, 2004b).

Sabe-se que os erros fazem parte da natureza humana, portanto, sistemas eficazes de prescrição, dispensação e administração de medicamentos devem ser estabelecidos para prevenir a ocorrência de erros e conseqüentemente a diminuição de eventos adversos. Para que estes sistemas funcionem adequadamente é necessário um adequado treinamento e supervisão da equipe, condições de trabalho razoável, sistemas de manipulação de medicamentos adequados. O processo e as suas diferentes etapas devem ser verificados por profissionais diferentes; deve possuir também uma gerência de qualidade, equipamentos e adequadas fontes de informação (ASPH, 1993).

Alguns procedimentos foram preconizados pelo *National Quality Forum – NQF* (2003) e por Leape et al. (2000), onde é indicado que para a prevenção e a redução dos erros de medicação é necessário aperfeiçoar ou adotar padrões de comunicação que facilite a transferência de informação e a comunicação entre os diversos profissionais que participam do processo de utilização de medicamentos. É fundamental a conscientização por partes dos profissionais prescritores, que assim evitam a criação de prescrições ilegíveis, ambíguas ou incompletas. Diminuir a complexidade, simplificando e padroni-

zando os procedimentos, reduzir o número de passos ou etapas no processo de trabalho. Ainda se faz necessário diferenciar os medicamentos com nomes semelhantes; identificar corretamente as prescrições, medicamentos e pacientes (ROSA et al., 2008).

A incidência do erro de medicação pode ser reduzida, por exemplo, com a implantação do Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária (SDMDU), pois esse sistema oferece melhores condições para um adequado seguimento da terapia medicamentosa. Nesse sistema o farmacêutico recebe a prescrição médica do paciente ou sua cópia direta; elabora o registro farmacoterapêutico do paciente; analisa as informações da prescrição; e quando necessário, junto com o prescritor faz intervenções na terapêutica medicamentosa e por fim dispensa os medicamentos em embalagens de dose unitária com a quantidade do medicamento certo, na hora determinada estando pronta para ser administrada, não requerendo manipulação prévia da enfermagem (RIBEIRO, 2008; OPAS/OMS 1997; LIMA et al., 2001). Esse sistema proporciona a diminuição de erros e do tempo gasto da enfermagem no preparo da medicação, podendo dedicar maior atenção ao paciente, proporciona maior integração do farmacêutico com a equipe de saúde, elevando a qualidade da assistência prestada aos pacientes (MAIA NETO & SILVA, 2005; SÁNCHEZ et al, 2002; COIMBRA et al., 1998; ROSA & PERINI, 2003).

Estudo feito por Barker e MacConnel (1962) demonstrou que o sistema de distribuição de medicamentos centrado na atividade da enfermagem apresenta taxa

de 16,2% de erros de medicação. Em outro estudo realizado por pesquisadores norte-americanos evidenciaram que a mudança do sistema tradicional para a dose unitária diminuiu a taxa de erros de 13% para 1,9% (HYNNIMAN et al., 1970).

Inovações tecnológicas têm sido aplicadas para auxiliar a prevenção dos erros de medicação. Exemplo disso é a prescrição informatizada, com suporte clínico para checagem de parâmetros como dose máxima e tóxica, podendo prevenir cerca de 80% dos erros relacionados à prescrição. O sistema informatizado diminui os erros devido à má qualidade da grafia médica, elimina a necessidade de transcrição e reduz o tempo gasto com transporte de documentação (BATES et al., 1999; LIMA et al., 2001). O emprego do código de barras integrando dispensação, administração e identificação do paciente também é uma medida que contribui para redução das taxas de erros. (ROSA et al., 2008).

A prevenção de erros de medicação é um objetivo a longo prazo, já que as mudanças necessárias para melhorar a segurança são na maioria das vezes mais culturais do que técnicas, pois os benefícios de uma cultura de segurança se mantêm a longo tempo quando as mudanças estão enraizadas plenamente nas organizações. Assim a instauração de uma cultura institucional de segurança é um processo longo e difícil (LÓPEZ, 2004a).

O profissional farmacêutico pode colaborar e muito para a prevenção e redução de erros de medicação nas instituições hospitalares, pois a missão da sua prática profissional é gerenciar os medicamentos, correlatos e serviços de cuidado a saúde, auxiliando as pessoas individualmente e a sociedade a utilizá-los da melhor maneira possível (FIP, 1997).

O farmacêutico inserido na equipe multidisciplinar da organização hospitalar poderá atuar na prevenção dos erros, na medida em que esse profissional tem uma atuação mais efetiva na clínica, que inclui a intervenção no momento em que a prescrição está sendo redigida, revisão das prescrições antes de dispensar os medicamentos, a participação nas visitas médicas e uma fonte de consulta rápida à equipe de enfermagem sobre segurança nos medicamentos assim como fornecer orientação e educação periódicas quanto à prescrição, dispensação, administração e monitorização dos medicamentos a equipe de trabalho (CASSIANI, 2000; NQF, 2003).

Este profissional deve integrar-se à equipe das comissões hospitalares como Comissão de Farmácia e Terapêutica, atuando na seleção de medicamentos, elaborando guias terapêuticos, fazendo farmacovigilância, isto é, monitorizando eventos adversos por medicamentos como reações adversas, erros de medicação, interações medicamentosas e inefetividade terapêutica, além

de assegurar que os medicamentos tenham qualidade. Deve integrar a equipe multiprofissional de atenção à saúde recomendando terapias alternativas e trazendo informação sobre formas farmacêuticas e contribuindo para a individualização da terapêutica (MENDES, 2008; LEAPE et al., 1999; REIS, 2001).

O profissional farmacêutico pode contribuir com a orientação do paciente, orientá-lo quanto ao tratamento, tratamentos não medicamentosos e cuidados gerais; orientações sobre efeitos adversos, interações com outros medicamentos. Também deve acompanhar os resultados do tratamento, se as intervenções terapêuticas estão sendo efetivas (MENDES, 2008; OTERO et al., 2002; CASSIANI, 2000).

Neste contexto a farmácia e o farmacêutico hospitalar são peças-chaves no processo da construção e consolidação da assistência farmacêutica e na prevenção de erros de medicação no ambiente hospitalar, e devem trabalhar objetivamente com o intuito de alcançar sua função prioritária que é a de garantir a qualidade da assistência prestada ao paciente, por meio do uso seguro e racional de medicamentos e materiais médicos hospitalares, adequando sua aplicação à saúde individual e coletiva, nos planos assistencial, preventivo, docente e investigativo (CFF, 1997)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os erros de medicação são um importante indicador de qualidade da assistência prestada ao paciente nos hospitais e é um problema crescente que repercute negativamente na qualidade de vida da população, pois estes, podem provocar desde reações adversas a medicamentos até levar o paciente ao óbito. Suas causas são multifatoriais decorrentes de sistemas de utilização de medicamentos complexos no ambiente hospitalar que envolvem vários profissionais em diferentes etapas até que a medicação chegue ao paciente, por isso a necessidade de estudar os erros como erros sistêmicos e não como falhas humanas.

As causas devem ser estudadas com a finalidade de aprender com os erros para assim evitá-los. Medidas preventivas que visam melhorar o sistema de utilização de medicamentos devem ser adotadas a fim de reduzir os erros ao mínimo possível, pois erros de medicação são por definição preveníveis.

Faz-se necessário primeiramente conhecer a terminologia dos acidentes com medicamentos, assim como a gravidade dos erros para o paciente, pois somente assim os profissionais e as instituições poderão compreender e adotar medidas que contribuam para o uso racional de medicamentos e realizar de maneira correta a notificação desses erros.

As notificações por sua vez favorecem a elucidação das causas dos erros de medicação e contribuem para a elaboração de medidas preventivas e educativas para minimizar os erros e viabilizar sistemas de utilização de medicamentos mais seguros e custo-efetivo para o paciente e para a instituição.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS (ASHP). Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. **Am J Health-Syst Pharm.** v.55, p.165-166, 1998.
- AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS (ASHP). ASHP Guidelines on preventing medication errors in hospitals. **Am J Hosp Pharm.** v. 50, p.305-314, 1993.
- ANACLETO, T.A. et al. Medication errors and drug-dispensing systems in a hospital pharmacy. **Clinics.** v. 60, n.4, p.235-239, 2005.
- BARKER, K.N.; McCONNEL, W.E. The problem of detecting medication errors in hospitals. **Am J Hosp Pharm.** v.19, p. 360-369, 1962.
- BATES, D.W. et al. The impact of computerized physician order entry on medication errors prevention. **Jamia.** v.6, n.4, p. 313-321, 1999.
- CASSIANI, S.H.B. A segurança do paciente e o paradoxo no uso de medicamentos. **Rev. Bras. Enferm.** v.58, n. 1, p.95-99, 2005.
- CASSIANI, S.H.B. Erros de medicação: estratégias de prevenção. **Rev. Bras. Enferm.** v.53, n.3, p.424-430, 2000.
- COHEN, M.R. Banish a system that blames. **Nursing.** v. 26, n.1, p.15, 1996.
- COIMBRA, J.A.H. et al. Sistema de distribuição de medicamentos por dose unitária: reflexões para a prática da enfermagem. **Rev. latino-am.enferm.** v. 6, n. 4, p. 15-19, 1998.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Erros de medicação. 6º congresso internacional da FIP. **Revista Farmácia Brasileira.** ano 10, n. 51, p. 4-7, 2006.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 300 de 30 de janeiro de 1997.** Regulamenta o exercício profissional em farmácia, clínicas e casa de saúde de natureza pública ou privada. Brasília. (D.F), 1997.
- COSTA, L.A.; LOUREIRO, S.; OLIVEIRA, M.G.C. Erros de medicação de dos hospitais de Brasil. **Farm.Hosp.** v.30, n.4, p.235-239, 2006.
- HYNNIMAN, C.E. et al. A comparison of medication errors under the University of Kentucky dose system and traditional drug distribution systems in four hospitals. **Am J Hosp Pharm.** v.27, n. 10, p.802-814, 1970.
- INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION (FIP). **Standards for Quality of Pharmacy Services.** The Netherlands (E.U.A), Sep. 1997. Disponível em: <[http://www.fip.org/www2/uploads/database\\_file.php?id=261&table\\_id=>](http://www.fip.org/www2/uploads/database_file.php?id=261&table_id=>)> Acesso em: 23/08/2008.
- KOHN, L.T.; CORRIGAN, J.M.; DONALDSON, M.S.; eds. To err is human: Building a safer health system. Committee on Health Care in America. Intitute of medicine. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
- LEAPE, L.L. et al. **Breakthrough Series Guide: Reducing adverse drug events.** Boston: Institute for Healthcare Improvement, 1998.
- LEAPE, L.L. et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. **Jama.** v. 282, n. 3, p. 267-270, 1999.
- LEAPE, L.L. et al. Reducing adverse drug events: lessons from a breakthrough series collaborative. **Jt.Comm.J.Qual. Improv.** v.26, n.6, p.321-331, 2000.
- LIMA, C.R.; SILVA, M.D.G.; REIS,V.L.S. Sistemas de distribuição de medicamentos em farmácia hospitalar. In: GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar.** São Paulo: Atheneu, 2001. p.347-363.
- LÓPEZ, M.J.O. El Papel Del Farmacêutico em la Prevención de Los Errores de Medicación. IN: PUJOL, X.B.; SALA, J.R. (Dir). **Formación Continuada para Farmacêuticos de hospital II.** Fundación PROMEDIC. Nápoles/Barcelona. Espanha, 2004b. Livro 3. cap.3.1, p.9-24.
- LOPEZ, M.J.O. Errores de medicacion y gestion de riesgos. **Rev. Esp. Salud publica.** v.77, n.5, p.527-540, 2003.
- LÓPEZ, M.J.O. et al. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. **Farm. Hosp.** v. 27, n.3, p.137-149, 2003.
- LÓPEZ, M.J.O. Nuevas iniciativas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos em los hospitales. **Rev. Esp. Salud Pública.** v.78, n.3, p.323-339, 2004a.
- LÓPEZ, M.J.O; DOMÍGUES-GIL, A. Acontecimientos adversos por medicamentos: uma patologia emergente. **Farm. Hosp.** v.24, n.4, p.258-266, 2000.
- LOURO, E.; ROMANO-LIEBER, N.S.; RIBEIRO, E. Eventos adverso a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. **Rev. Saúde Pública.** v.41, n.6, p.1024-1028, 2007.
- MAIA NETO, J.F.; SILVA, L.C. Sistemas de Distribuição de Medicamentos. In: MAIA NETO, J.F. (org). **Farmácia Hospitalar e suas interfaces com a saúde.** 1ªed. RX: São Paulo. 2005. cap. VI, p. 89-108.
- MENDES, G.B. Uso racional de medicamentos: o papel fundamental do farmacêutico. **Ciência & Saúde Coletiva.** v.13(Sup), p.569-577, 2008.

- MIASSO, A.I. et al. Erros de medicação: tipos, fatores causais e providências tomadas em quatro hospitais brasileiros. **Rev. Esc. Enferm.** v.40, n.4, p.524-32, 2006.
- MORAIS, J. A medicina doente. **Superinteressante.** ano 15, n.5, p.48-55, 2001.
- NADZAM, D.M. A Systems Approach to Medication Use. *IN: COUSINS, D.D.(Ed). Medication Use: A Systems Approach to Reducing Errors.* Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO), Oakbrook Terrace (IL), 1998. cap.1, p.5-17.
- NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCCMERP). **About medication errors: What is a Medication Error?.** 1998 Disponível em <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>. Acesso em: 31 de ago. 2008.
- NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCCMERP). **About medication errors: Types of Medication Errors.** 1996 Disponível em <http://www.nccmerp.org/medErrorCatIndex.html>>. Acesso em: 31 de ago. 2008.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Guia para el Desarrollo de Servicios Farmacêuticos Hospitalarios:** Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dosis Unitárias. Washington: OPAS, 1997. 25 p. (Série 5.3).
- OTERO, M.J., et al. Errores de Medicación. In: PLANAS, M<sup>a</sup>. C. G. (Coord). **Libro de Farmácia Hospitalaria.** 3<sup>a</sup>ed. Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar: Espanha, 2002. Tomo1, cap.2.14, p.713-747. Disponível em: [http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1\\_Cap2-14.pdf](http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-14.pdf)> Acesso em: 26 de maio. 2008.
- REIS, A.M.M. Seleção de medicamentos. In: GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar.** São Paulo: Atheneu, 2001. p.329-345.
- RIBEIRO, E. Sistemas de distribuição de medicamentos para pacientes internados. In: **STORPIRTIS, S. et al. Farmácia clínica e atenção farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.161-170.
- ROSA, M.B.; ANACLETO, T.A.; PERINI, E. Erros de medicação: um problema de saúde pública. In: **STORPIRTIS, S. et al. Farmácia clínica e atenção farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 251-257.
- ROSA, M.B.; PERINI, E. Erros de medicação: Quem foi?. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 49, n.3, p.335-341, 2003.
- SÁNCHEZ, M. T. et al. Dispensación con intervención posterior: reposición de stock(sistemas automatizados) In: BONAL, F. J. et al (Eds). **Farmacia Hospitalaria.** 3. ed. Madrid: SCM, S.L. (Doyma), 2002. Tomo1, cap.2.6.2.1, p.449 a 463. Disponível em: <http://sefh.interguias.com/libros>>Acesso em: 14 maio.2006.
- SILVA, A. E.B.C.; CASSIANI, S.H.B. Administração de medicamentos: uma visão sistêmica para o desenvolvimento de medidas preventivas dos erros na medicação. **Rev. Eletr. de Enferm.** v. 06, n. 02, p. 279-285, 2004. Disponível em:< [http://www.fen.ufg.br/revista/revista6\\_2/pdf/R2\\_administra.pdf](http://www.fen.ufg.br/revista/revista6_2/pdf/R2_administra.pdf)>. Acessado em 25 de maio. 2008.
- THE NATIONAL QUALITY FORUM (NQF). **Safe practices for better healthcare: A consensus report.** Washington, 2003. Disponível em: < <http://www.ahrq.gov/qual/nqfpract.pdf>>. Acesso em: 2 de set. 2008.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products.** Geneva, 2002. Disponível em: <<http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a75646.pdf>>. Acessado em 18 de out. 2008.



# FARMACOVIGILÂNCIA E ATENÇÃO FARMACÊUTICA: PROMOÇÃO DO USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

RODRIGO DE MARTIN ALMEIDA

Discente do Curso Farmácia e Bioquímica da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF, Campus universitário, Martelos, 36.036-330, Juiz de Fora, MG, CEP.

Email do autor: demartan@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

O início da farmacovigilância é datado, historicamente, em 1848, com a morte de uma jovem de 15 anos por fibrilação ventricular, uma reação adversa grave, pelo uso de clorofórmio como anestésico, durante intervenção cirúrgica (DIAS, 2004). Em 1937, cerca de cem pessoas morreram devido à ingestão de dietilenoglicol, excipiente utilizado em um xarope de sulfanilamida (GEILING; CANON, 1938) e, na década de 50, nos EUA, constatou-se o desenvolvimento de anemia aplástica pelo uso de cloranfenicol (CARVALHO *et al.*, 2005).

O trágico “episódio da talidomida”, em 1961, é considerado o marco no processo de surgimento da farmacovigilância, quando foram registrados cerca de 4000 casos e 500 mortes provocados por uma malformação congênita, a focomelia. A denúncia partiu de um pediatra alemão que associou a doença ao consumo do sedativo por gestantes (TAUSSING, 1962).

Os primeiros casos de focomelia foram relatados por carta a uma revista médica internacional e, durante muitos anos, essa foi a forma mais comum de comunicar as Reações Adversas a Medicamentos (RAM's) (GOMES; REIS, 2003).

Mais recentemente, a cerivastatina, princípio ativo de um medicamento hipolipemiante, foi retirada do mercado mundial pela ocorrência de vários casos de rabdomiólise associados ao seu uso, em 2001. O rofecoxibe, um antiinflamatório, seguiu o mesmo caminho em 2004, devido à ocorrência de efeitos cardiovasculares graves, se usado continuamente (FIGUEIREDO *et al.*, 2005).

Por essa mesma reação, em 2005, a *Food and Drug Administration* (FDA) solicitou ao laboratório Pfizer que retirasse voluntariamente o Valdecoxibe do mercado (OMS, 2005a). Em agosto de 2007, voluntariamente, o laboratório *Boehringer-Ingelheim* decidiu recolher do mercado mundial os produtos que continham clobutinol, um antitussígeno, alegando a possibilidade de alterações graves do ritmo cardíaco, mostrada em estudos clínicos (Anvisa, 2007b).

Ações como essas, específicas da farmacovigilância, devem ser entendidas sob um contexto social que envolve fatores de ordem política, econômica e cultural, implicados nas práticas médica e farmacêutica, principalmente quando compreendidas no campo da saúde pública (GOMES; REIS, 2003).

A vigilância pós-comercialização (ou farmacovigilância) é definida como “o procedimento posto em marcha depois da autorização do registro de um novo fármaco, visando conhecer sobre o uso real do fármaco, bem como a aparição de reações adversas a esse” (LAST, 1989 *apud* GOMES; REIS, 2003).

Em 2002, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a farmacovigilância como “a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado ao medicamento” (WHO, 2002).

A farmacovigilância representa ainda uma interface importante entre a prática clínica e a regulação de medicamentos e pode contribuir para a melhoria da qualidade da farmacoterapia (IVAMA; SOUZA, 2005). A introdução de um novo fármaco no mercado implica na realização prévia de uma série de ensaios que forneçam informações relevantes sobre seu perfil farmacocinético, farmacológico e de toxicidade (CAVACO *et al.*, 2002). No entanto, os estudos fase IV (pós-comercialização) são uma necessidade complementar aos ensaios clínicos (fases I, II e III) porque, mesmo com os ensaios controlados randomizados da fase III, determinadas limitações ocorrem quanto à segurança do mesmo (GOMES; REIS, 2003).

Efeitos raros podem não ser detectados em função do tempo de duração do ensaio (efeitos de uso prolongado) ou do número de indivíduos estudados (GOMES; REIS, 2003). Figueiredo *et al.* (2005) destaca que tais ensaios são feitos com no máximo 5000 pessoas e, sendo assim, a probabilidade de se identificar uma RAM cuja incidência seja de 1:10000 é remota com amostras dessa grandeza.

Resalta-se ainda que esses estudos excluem aqueles pacientes que apresentam riscos ou podem comprometer



o pretendido tratamento, bem como grupos populacionais específicos (grávidas, idosos e crianças) (GOMES; REIS, 2003). Outra limitação está no fato de que a população alvo do estudo nem sempre coincide com aquela que fará o uso do medicamento (CAVACO *et al.*, 2002).

Segundo Barros (2004), na medida em que milhares de consumidores passam a utilizar os produtos, sem as restrições que, habitualmente, impõem os protocolos experimentais, torna-se factível definir o perfil de segurança desses. A monitorização pós-comercialização não está limitada aos novos medicamentos ou aos avanços terapêuticos significativos. A revisão do perfil de segurança de medicamentos mais antigos, já disponíveis, também, é necessária, visto que novas questões de segurança podem surgir (COELHO, 1998).

A OMS define RAM's como "efeitos prejudiciais ou indesejáveis que se apresentem após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade" (FREITAS; ROMANO-LIEBER, 2007). As RAM's são vistas como malefícios inerentes à natureza do medicamento e são de extrema relevância, pois esses eventos se constituem em demandas aos serviços de saúde, provocando mortes e elevação dos custos de assistência médica (COSTA, 2005).

Nos EUA, em 1987, foram avaliadas as RAM's registradas em um hospital universitário com 700 leitos, estimando-se em 5,6 milhões de dólares o custo anual com tais problemas e que 50% deles seriam evitados com medidas preventivas. Naquele país, as RAM's já estiveram entre o 4º e o 6º lugar como causa de morte (COSTA, 2005).

Outro estudo, este em um hospital espanhol, mostrou que dos 33975 pacientes atendidos no setor de urgência, 766 (2,25%) procuraram atendimento motivados por uma RAM, sendo que 332 dessas (43,3%) foram consideradas evitáveis, por serem erros de medicação (GOMES *et al.*, 2007). O principal instrumento de um sistema de farmacovigilância é o boletim de notificação, um instrumento simples e objetivo que contém informações básicas sobre a identificação do paciente, o uso de medicamentos e sobre a suspeita de reação adversa (GOMES; REIS, 2003).

A responsabilidade da notificação é delegada primeiramente aos profissionais de saúde, especialmente clínicos gerais, médicos especialistas e farmacêuticos. A notificação por parte do paciente também existe, sendo utilizada em alguns centros (MARIN *et al.*, 2003). Para Coelho (1998), é necessária maior atenção na capacitação dos profissionais de saúde quanto à detecção de uma RAM, pois nem todos os sinais são específicos como a fome. O reconhecimento dos efeitos adversos menos óbvios exige atenção, agilidade, diagnóstico preciso e compreensão da avaliação da causalidade.

Os dados utilizados na farmacovigilância podem ser colhidos de duas formas: através de notificações espontâneas, quando o sistema aguarda a notificação, ou através de busca ativa, quando o sistema parte em busca de dados, sendo usada em alguns programas envolvendo pacientes hospitalizados, como nos EUA e Barcelona (LA-PORTE; ARNAU, 1989).

O método de notificação voluntária ou espontânea, embora apresente limitações (como sub-registro e impossibilidade de calcular a incidência, por se desconhecer a população exposta), pode ser considerado eficaz, sendo utilizado no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, criado pela OMS. Esse programa objetiva a identificação precoce de sinais de alerta com respeito à segurança dos fármacos, além da padronização de uma terminologia que facilite o intercâmbio entre países e instituições (BARROS, 2004).

Tal método permitiu detectar os primeiros casos de agranulocitose conseqüentes ao uso da clozapina em 1977 na Finlândia, a hepatotoxicidade devido ao ibufenac (1965) e à amiodarona (1982) na Inglaterra e as reações extrapiramidais da metoclopramida, em 1975 (MADURGA, 1998).

Para se incentivar a notificação, pode-se lançar mão de estratégias como a formalização do recebimento através de carta de agradecimento, o fornecimento de declarações para fins curriculares (envolvimento na atividade de Farmacovigilância) e apoio ao desenvolvimento da farmacologia clínica na Unidade de Saúde ou na Farmácia comunitária (MARIN *et al.*, 2003).

As ações de Farmacovigilância devem incorporar também a indústria farmacêutica, associações de profissionais de saúde e entidades não governamentais, como as de defesa dos consumidores (GOMES, REIS, 2003). Têm-se como objetivos específicos da farmacovigilância: melhorar o cuidado com o paciente e a segurança em relação ao uso de medicamentos, assim como a saúde pública; contribuir para a avaliação de benefícios, danos, efetividade e riscos de medicamentos, além de promover a compreensão, educação e capacitação clínica em farmacovigilância e sua comunicação efetiva ao público (COELHO, 1998).

São também relevantes para a farmacovigilância os desvios da qualidade de medicamentos, perda de eficácia, uso de medicamentos para indicações não comprovadas e casos de intoxicação aguda ou crônica por medicamentos (DIAS *et al.*, 2005). Um fenômeno que só recebeu a atenção merecida nos últimos anos é a prevalência de medicamentos falsificados no mercado. Inúmeros casos de mortes de crianças, decorrentes do uso de um solvente tóxico, foram documentadas (OMS, 2005b).

Na União Européia, Espanha e Itália foram pioneiras quanto à estruturação de sistemas de monitorização das reações adversas (MONTERO, 1998). Na Espanha, o sistema de farmacovigilância encontra-se bem estruturado

e com uma experiência acumulada respeitável. O programa de notificação voluntária teve início já no começo da década de 80 e, em 1990, com a *Ley del Medicamento*, estabeleceu-se como descentralizado o sistema de Farmacovigilância, tornando obrigatória a notificação por parte dos profissionais sanitários. Em 1999 o sistema foi concluído e passou à coordenação da *División de Farmacopidemiología y Farmacovigilancia da Agencia Española del Medicamento (AGEMED)*. Naquele país, reações adversas graves devem ser notificadas no prazo máximo de quinze dias (MADURGA, 2002).

No Brasil, nas décadas de 60 e 70, o Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia e a Comissão de Biofarmácia do Ministério da Saúde proscurem ou restringiram vários produtos, como acetato de medroxiprogesterona de uso intramuscular, procaína oral, penicilina tópica, cloranfenicol associado e talidomida (ROZENFELD, 1998).

No entanto, nosso país só passou a fazer parte do Programa Internacional da OMS (com sede em *Uppsala*, na Suécia) em 2001, sendo o 62º país a ingressar no sistema. Subordinada à Gerência Geral Pós-comercialização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), existe a Unidade de Farmacovigilância (UFARM), que almeja o uso racional e seguro dos medicamentos, visando proteger e promover a saúde dos usuários. Sediado na UFARM, está o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), responsável pela implementação e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (BARROS, 2004).

É importante destacar o suporte técnico que um Sistema Nacional de Farmacovigilância propicia à autoridade sanitária (reguladora de medicamentos), facilitando o saneamento do mercado farmacêutico e a abordagem de problemas pontuais nessa área (CÔELHO, 1998).

A farmacovigilância, no Brasil, baseia-se nas estratégias de notificação voluntária, com formulário disponível para preenchimento eletrônico na página *web* da ANVISA, além da manutenção da rede de Hospitais Sentinela, criação da rede de farmácias sentinela e a descentralização das ações de Farmacovigilância com a criação dos Centros Estaduais de Farmacovigilância, entre outras (BARROS, 2004).

O projeto "Hospitais Sentinela", criado pela Gerência de Vigilância em Serviços de Saúde da Anvisa, anseia criar uma rede de hospitais em todo o país, preparados para notificar eventos adversos e queixas técnicas de produtos de saúde, insumos, medicamentos e materiais médico-hospitalares em uso no Brasil (Anvisa, 2007a).

O número de notificações vem aumentando ano após ano. Em 2002 foram registradas 629 notificações de RAM's validadas, incluindo-se medicamentos alopáticos e fitoterápicos (OPAS, 2005). No ano seguinte, foram coletadas 1983 notificações, sendo 24% consideradas graves

(BARROS, 2004). Em São Paulo, o Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Saúde do Estado organizou um sistema de farmacovigilância hospitalar que teve início, em março de 2002, contando com uma equipe multiprofissional em cada unidade participante. O alto grau de participação dos profissionais envolvidos (médico, farmacêutico, enfermeiro e profissional administrativo), gerou um programa de formação continuada no qual esses profissionais atuam como agentes multiplicadores (BARROS, 2004).

No entanto, se considerarmos o consumo de medicamentos, utilizados de forma racional ou não, percebemos que ainda falta muito para que as ações da farmacovigilância atendam a toda a população e alcancem resultados significativos.

Neste sentido, a interligação entre as ações de farmacovigilância e atenção farmacêutica poderá constituir-se em um elo propiciador do aperfeiçoamento do sistema de monitorização pós-comercialização vigente.

## DISCUSSÃO

A assistência farmacêutica constitui uma nova filosofia do exercício profissional farmacêutico, estando regulamentada pela Lei 8080/1990 que declara: "estão incluídas no campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS), a execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica" (BRASIL, 1990). Envolvendo atividades abrangentes de caráter multiprofissional e intersetorial, a assistência farmacêutica pretende organizar as ações e os serviços relacionados ao medicamento, com ênfase no paciente e na promoção da saúde. Dentre essas ações estão a seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação de medicamentos. A assistência farmacêutica engloba ainda a Atenção Farmacêutica, atividade específica do profissional farmacêutico, que objetiva, juntamente com as outras etapas, promover o uso racional de medicamentos orientando o paciente no ato da dispensação (MARIN, 2003).

Hepler e Strand, em 1990, definiram a atenção farmacêutica como "a provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente, independentemente do lugar em que seja praticada". Os esforços para que a atenção farmacêutica seja realidade ainda não são suficientes, mesmo com o empenho de organizações que tentam implantar esse "serviço" nos hospitais ou nas comunidades (através de drogarias e farmácias). Esse empenho existe porque o acesso limitado à Atenção contribui para a elevação dos níveis de morbidade e mortalidade associados ao uso de medicamentos (SILVA; PRANDO, 2004).

Dentre as propostas do Relatório Final Preliminar da “1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica”, estão: definir obrigatoriedade de farmacovigilância, em todos os hospitais públicos e privados; exigir dos laboratórios produtores de medicamentos a apresentação de trabalhos de farmacovigilância de seus produtos; implementar ações de farmacoepidemiologia e intensificar a utilização e a divulgação dos mecanismos de Farmacovigilância já existentes na Anvisa, de forma a tornar efetiva a sua utilização pelos profissionais de saúde, incluindo os aspectos que envolvam fitoterápicos (BRASIL, 2003).

O farmacêutico é um profissional ainda subutilizado no SUS, mas que terá inserção importante nas equipes locais de saúde. Esse profissional deve ter todo o interesse e a capacidade de reconstruir o seu currículo e seu perfil de atividades e isso dele se espera (GOMES *et al.*, 2007). O farmacêutico tem, portanto, na O, a oportunidade de apagar a imagem da farmácia como simples comércio e mostrar que ali se sustenta a continuidade da atenção primária à saúde.

Essa visão errônea é gerada pela falta de compromisso de muitos proprietários de farmácias que, visando somente ao lucro, esquecem-se da função primordial desses estabelecimentos que é levar saúde à população. Além disso, a proliferação indiscriminada de farmácias é vista como problema do comércio farmacêutico, no Brasil, estimando-se que há uma farmácia para cada 3000 habitantes, enquanto a OMS preconiza uma para cada 8 a 10000. Haveria, segundo esses dados, cerca de 30000 farmácias em excesso, no País. Em grande parte desses estabelecimentos são cometidos verdadeiros atentados à saúde da população, com práticas que contribuem para o uso irracional de medicamentos. Muitas vezes, balconistas transformam-se em “prescritores”, inclusive de medicamentos que exigem receita médica (COSTA, 2005).

Entre as estratégias para a promoção da atenção farmacêutica como parte do processo de atenção à saúde está a incorporação da farmácia como unidade notificadora constituinte do Sistema Nacional de Farmacovigilância. Isso promoverá, ainda, a efetiva inserção do farmacêutico e das ações de Atenção Farmacêutica nos diferentes níveis de complexidade da atenção à saúde, incorporando as contribuições da farmacovigilância aos documentos (guias, protocolos) de Atenção Farmacêutica (MARIN *et al.*, 2003).

A atenção primária é a mais ágil, barata e eficaz, porque é a que chega primeiro ao cidadão evitando quase sempre que ele adoça ou que se agrave um estado já instalado. Livrá-lo da internação significa, ainda, reduzir gastos ou complicações secundárias. Assim, a atenção farmacêutica ajudaria a desafogar o SUS, trazendo segurança ao paciente, melhorando sua adesão ao tratamento e au-

to-cuidado, reduzindo riscos como troca de medicamentos e interações medicamentosas (CAVACO *et al.*, 2002).

A atenção farmacêutica é uma das entradas do sistema de farmacovigilância ao identificar e avaliar problemas relacionados à segurança, efetividade e desvios da qualidade de medicamentos, através do seguimento farmacêutico ou outros componentes de sua atuação (IVAMA *et al.*, 2002). Entretanto, as farmácias comunitárias, bem como drogarias, poderiam contribuir mais ativamente, visto que o número de medicamentos usados por um paciente é um fator de risco para desenvolver uma RAM e, nesses estabelecimentos, o profissional farmacêutico, ao realizar a Atenção, tem conhecimento do quadro de utilização de medicamentos de forma global (IVAMA *et al.*, 2002).

À medida que o sistema de farmacovigilância retroalimentar a atenção farmacêutica, por meio de alertas e informes técnicos, avaliando problemas relacionados à segurança e potencializando as ações clínicas individuais, será obtida a melhora da capacidade de avaliação da relação risco/benefício dos medicamentos (SILVA; PRANDO, 2004).

O projeto “Farmácias Notificadoras”, iniciado, em 2005, tem o intuito de receber notificações de farmacêuticos que desenvolvem atividades de assistência e atenção farmacêuticas (DIAS, 2004). Mas, para que ocorram tais notificações, é necessário que o paciente, conscientizado pelo próprio farmacêutico, retorne à farmácia e expresse qual tipo de reação adversa lhe ocorreu, em que intensidade e por quanto tempo. Somando-se a outras informações, como a administração concomitante de outros fármacos e/ou alimentos, será possível ao farmacêutico analisar a situação e notificá-la correta e integralmente. Caracteriza-se, assim, um método de “busca ativa”, visto que o farmacêutico é quem parte em busca dos dados sobre RAM’s.

Outra atribuição do farmacêutico nesse processo é a “conciliação de medicamentos”, um procedimento de revisão da medicação prescrita para um paciente, visando obter o máximo benefício dos medicamentos e identificando os possíveis problemas relacionados ao seu uso. Esse método tem grande impacto na prevenção de eventos relacionados a medicamentos, sendo eficiente na redução dos erros de medicação em até 70% (NATHAN, 1999). É importante frisar que as informações utilizadas nessa revisão poderão ser oriundas de centros de farmacovigilância, interligando-os ainda mais à atenção farmacêutica.

O desenvolvimento de ações de farmacovigilância, no Brasil, é uma necessidade imediata, visto que, além de não haver, entre usuários e profissionais de saúde, uma cultura crítica voltada para o consumo de medicamentos, as atividades dos órgãos oficiais reguladores são historicamente frágeis. Um acompanhamento sistematizado do uso de medicamentos representará, certamente, um instrumento gerencial poderoso e necessário num

país onde não é conhecida com exatidão a participação dos medicamentos nos custos da saúde pública (GOMES; REIS, 2003).

A farmácia é uma instituição de saúde de acesso fácil e gratuito, onde o usuário, muitas vezes, procura em primeiro lugar o conselho seguro do farmacêutico (ZUBIOLI, 2001). Por isso, através das atividades da Atenção Farmacêutica, esse profissional atuará na melhoria da qualidade de vida da população, pois, ao notificar as RAM's dos pacientes, além de ampliar o banco de dados do Sistema Nacional, estabelecerá uma relação direta com os mesmos, melhorando a farmacoterapia à qual estão submetidos.

O farmacêutico, profissional do medicamento, terá, com a farmacovigilância, a possibilidade de zelar pela observância do uso racional de medicamentos e a oportunidade de interagir com o prescritor, podendo ainda colocar em prática a Farmacovigilância preventiva, cujo objetivo é evitar os efeitos adversos ao paciente, sempre que possível (MARIN *et al.*, 2003).

Para que a população volte a ter confiança na farmácia, eliminando o caráter puramente comercial, é necessário que se ofereça um atendimento diferenciado, onde o farmacêutico, devidamente habilitado e qualificado, seja capaz de oferecer orientações e informações sobre medicamentos e estar realmente envolvido na busca de soluções para os pacientes (CLAUMANN, 2003).

## CONCLUSÕES

A farmacovigilância é um importante instrumento para a promoção de uma mudança cultural que estimule uma percepção mais cuidadosa dos profissionais de saúde e de toda a população, com relação ao uso de medicamentos. A atenção farmacêutica, por sua vez, ao criar uma relação positiva entre profissional e paciente, poderá captar dados sobre RAM's que, de outra forma, dificilmente seriam notificados. O sistema de retroalimentação, ao aprimorar as ações da farmacovigilância, conduzirá à maior fiscalização e atuação dos órgãos competentes. A população, alvo das ações da saúde, será a maior beneficiada, com medicamentos mais seguros e que atendam, de fato, às suas necessidades.

Divulgar, no meio científico e mídia, em geral, o desenvolvimento das atividades e os resultados alcançados, contribuirá para o reconhecimento da importância da farmacovigilância e sua colocação entre as prioridades do sistema de saúde. A consciência de que as ações de farmacovigilância são uma responsabilidade de todos gera maior comprometimento e interação entre a indústria farmacêutica, os profissionais de saúde e a população em geral, atendida pela Atenção Farmacêutica. Uma forma sensata de buscar o direito à saúde, sem delegar a outros os próprios deveres.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). **Hospitais Sentinela**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 30 novembro 2007(a).
- \_\_\_\_\_. **Informes técnicos**. Brasília : ANVISA, 2007. Disponível em: <<http://www.anvisa.org.br>>. Acesso em: 27 novembro 2007(b).
- BARROS, J. A. C. **Políticas Farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde?** 1.ed. Brasília : UNESCO, 2004. 272p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica – Relatório Final Preliminar**. Brasília : Editora Ministério da Saúde, 2003. 67p.
- \_\_\_\_\_. Governo Federal. Lei 8080 de 19 set. 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. 20 set. 1990.
- CARVALHO, J. P. *et al.* Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância. **Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v. 6, n. 34, p. 22-27, mai./jun., 2005.
- CAVACO, A. *et al.* **Manual de apoio ao estágio de licenciatura – Farmácia comunitária e farmácia hospitalar**. Lisboa : Editora da Universidade de Lisboa, 2002. 77p.
- CLAUMANN, R. C. N. **O Farmacêutico e a Atenção Farmacêutica no novo contexto da saúde**. 2003. 95f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Curso de pós-graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.
- COÊLHO, H. L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.14, n. 4, p. 871-875, out./dez., 1998.
- COSTA, E. A. Medicamentos: uma abordagem interdisciplinar. In: CONFERÊNCIA BRASILEIRA DE COMUNICAÇÃO E SAÚDE, 6, Brasília, 2005: Mídia, Mediação e Medicalização. **Anais da VI Conferência Brasileira de Comunicação e Saúde**. Brasília: ANVISA, 2005. p. 71-75.
- DIAS, M. F. Farmacovigilância: um elo entre governo, indústria farmacêutica e cidadão. **Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v. 5, n. 31, p. 48-52, nov./dez., 2004.
- DIAS, M. F. *et al.* Fontes de Notificação em farmacovigilância. **Fármacos e medicamentos**, São Paulo, v. 6, n. 34, p. 12-20, mai./jun., 2005.
- FIGUEIREDO, P. M. *et al.* Reações adversas a medicamentos. **Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v. 6, n. 34, p. 32-39, mai./jun., 2005.
- FREITAS, M. S. T., ROMANO-LIEBER, N. S. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no estado de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, jan., 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 12 novembro 2007.

- GEILING, E. M. K.; CANNON, P. R. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. **J. Am. Med. Assoc.** Flórida, v. 111, n. 10, p. 919-926, 1938.
- GOMES, C. A. P. G. *et al.* **A assistência farmacêutica na atenção à saúde.** Belo Horizonte : Editora Fundação Ezequiel Dias, 2007. 70p.
- GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas:** uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo : Editora Atheneu, 2003. 559p.
- HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Am. J. Hosp. Pharm.** [S.l.], v. 47, p. 533-543, 1990.
- IVAMA, A. M. *et al.* **Atenção farmacêutica no Brasil:** trilhando caminhos: relatório 2001-2002. Brasília : Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 46p.
- IVAMA, A. M., SOUZA, N. R. A importância da farmacovigilância: Monitorização da segurança dos medicamentos. **Rev. Racine,** São Paulo, v. 15, n. 86, p. 82-88, mai./jun., 2005.
- LAPORTE, J. R., ARNAU, J. M. A detecção de reações adversas por vigilância intensiva de pacientes hospitalizados. In: \_\_\_\_\_. **Epidemiologia do medicamento.** São Paulo – Rio de Janeiro : Hucitec/Abrasco, p. 225-233, 1989.
- MADURGA, M. *et al.* El Sistema Español de Farmacovigilancia. In: GRUPO IFAS. **Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea.** Madrid : Jarpyo Editores, 1998. p. 37-61.
- \_\_\_\_\_. Nuevo marco de la farmacovigilancia en España: papel de la industria farmacéutica. **Industria Farmacéutica,** n.17, p. 65-68, 2002.
- MARIN, N. *et al.* **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais.** Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003. 336p.
- MONTERO, D. *et al.* El papel de las telecomunicaciones en la farmacovigilancia europea: logros y perspectivas. In: GRUPO IFAS. **Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea.** Madrid : Jarpyo Editores, 1998. p. 165-173.
- NATHAN, A. *et al.* Brown bag medication reviews as a means of optimizing patients use of medication and of identifying potential clinical problems. **Family Practice,** v.16, n.3, p. 278-282, 1999.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Boletim informativo da OMS sobre produtos farmacêuticos.** Geneva: OMS, 2005(a). 24p. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines>>. Acesso em: 03 novembro 2007.
- \_\_\_\_\_. **Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um centro de farmacovigilância.** Brasília : Organização Pan-Americana da Saúde, 2005(b). 28p.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Avaliação da assistência farmacêutica no Brasil.** Brasília : Organização Pan-Americana de Saúde, 2005(a). 260p.
- ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 237-263, 1998.
- SILVA, D. D., PRANDO, L. E. As dificuldades do profissional farmacêutico para implantação da atenção farmacêutica e da farmacovigilância nas farmácias hospitalares e comunitárias. **Infarma,** Brasília, v.16, n. 11-12, p.85-88, 2004.
- TAUSSING, H. B. A study of the german outbreak of phocomelia. **J. Am. Med. Assoc.,** Flórida, v. 180, n. 13, p. 80-88, 1962.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The importance of pharmacovigilance:** Safety monitoring of medicinal products. United Kingdom: UMC/WHO, 2002, 52p. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos>>. Acesso em: 26 novembro 2007.
- ZUBIOLI, A. O farmacêutico e a auto-medicação responsável. **Pharmacia Brasileira,** Brasília, v. 3, n. 25, p. 24, 2001.



# ERROS COMUNS NA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM HOSPITAIS

ANTONIA ADONIS CALLOU SAMPAIO<sup>1</sup>  
ADRIANA ROLIM CAMPOS<sup>2</sup>

1. Enfermeira, Universidade Regional do Cariri, URCA, Crato, Ceará, Brasil.
2. Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Docente da Universidade de Fortaleza-UNIFOR, Fortaleza, Ceará, Brasil.

Autor Responsável: A.R.Campos  
E-mail: adrirolim@unifor.br

## INTRODUÇÃO

Administrar medicamentos é um processo multidisciplinar que envolve três áreas: a medicina, a farmácia e a enfermagem. Inicia-se no momento da prescrição médica, continua com a provisão do medicamento pelo farmacêutico e termina com o seu preparo e administração aos clientes (CARVALHO ET AL., 1999). Os medicamentos administrados erroneamente podem afetar os pacientes, e suas conseqüências podem causar prejuízos/danos, reações adversas, lesões temporárias, permanentes e até a morte do paciente, dependendo da gravidade da ocorrência (CARVALHO ET AL., 2002).

Lesões não intencionais associadas à terapia medicamentosa têm afetado 1,3 milhões de pessoas, por ano, nos Estados Unidos da América, e o custo relacionado à hospitalização do paciente devido ao efeito adverso chega a atingir, anualmente, 76,6 bilhões de dólares (ALLEN ET AL., 1992), no Brasil, não existem, até o presente momento, dados estatísticos divulgados com relação a estes aspectos (NÉRI, 2006). Pesquisas demonstram que a maioria dos eventos adversos pode ser evitada, demonstrando a possibilidade de vidas serem salvas, sofrimentos evitados e de significativa economia de recursos (KOHN WT AL., 1999).

A abordagem comum nas instituições e os esforços tradicionais na redução dos erros na medicação enfocam os indivíduos, mais freqüentemente, os profissionais da enfermagem por realizarem a administração, propriamente dita, do medicamento. Não são raras as práticas da punição, suspensão e demissão, ou seja, a culpa recai no indivíduo que cometeu ou que não percebeu um erro já iniciado (BUENO ET AL., 1999; CASSIANI, 2000). Diante do exposto, este estudo teve como objetivo conhecer os principais erros cometidos pela equipe de enfermagem na administração de medicamentos em um Hospital Público da cidade de Juazeiro do Norte, Ceará.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constitui-se em um levantamento cujos dados foram obtidos através de um questionário para verificação de opiniões de enfermeiros e pessoal de enfermagem, observando-se as freqüências absolutas e respectivos percentuais, e representados em tabelas.

A população do estudo é composta pela equipe de enfermagem de Hospital Público da cidade de Juazeiro do Norte, Ceará, formada por cento e seis membros, entre enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem. Com uma amostra 35%, a pesquisa envolve trinta e cinco participantes. Foram excluídos os profissionais em licença-maternidade, férias e os que se recusaram a participar da pesquisa.

Utilizou-se como instrumento para coleta de dados um questionário, estruturado e anônimo com perguntas objetivas, claras e diretas. O questionário apresenta dados gerais de caracterização da população quanto ao sexo, categoria, turno de trabalho e questões acerca de erros na administração, bem como perguntas que possam dar sugestões de medidas que venham a minimizar a ocorrência dos erros. Os instrumentos de coleta de dados foram entregues a 35 enfermeiros e pessoal de enfermagem atuantes na instituição, no período de agosto a setembro de 2007.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O questionário proposto foi respondido por trinta e cinco participantes. Destes, 25% eram enfermeiros, 41,6%, técnicos de enfermagem, e 33,4%, auxiliares de enfermagem. Quanto ao sexo, 93,94% eram do sexo feminino e a maioria (62,85%) apresentavam mais de quatro anos de formação. Após a coleta e organização dos dados, estes foram analisados e serão apresentados a seguir.

Foi possível verificar que a grande maioria dos profissionais participantes da pesquisa (51,4%) administra entre dez a 20 vezes medicamentos, no dia. Assim, per-



cebe-se um grande fluxo na administração de medicamentos. Supõe-se que essa frequência aumentada possa ser diagnóstico para os eventuais erros ocasionados, durante a administração de medicamentos na instituição.

A pesquisa mostra que 60% dos participantes relataram nunca terem cometido algum erro na administração de medicamentos, enquanto 40% afirmam terem cometido algum tipo de erro durante a administração. Para os respondentes (Quadro 1), o horário incorreto é definido como o tipo de erro mais prevalente entre os profissionais da instituição. Em seguida tem-se o erro no cálculo do gotejamento, técnica errada, medicação errada, via errada, dose errada e paciente errado.

Para Rosa e Perini (2003), a falha em uma das etapas do uso de medicamentos pode ocorrer por distração ou lapso, que a princípio, aparenta pouca importância. O Quadro 02 informa os reais fatores que levaram ao cometimento desses erros durante a administração dos medicamentos.

A análise das respostas mostra que a grande parte dos entrevistados respondeu mais de um tópico, e que a falta de atenção ou distração são considerados como motivação para o erro. Em seguida a grande demanda dos pacientes e falta de funcionário gerando sobrecarga de trabalho, dificuldade para entender a prescrição médica, semelhanças de medicamentos e falta de conhecimento.

Os fatores de risco relativos ao próprio profissional que prepara os medicamentos são os que mais deveriam ser combatidos a fim de evitar a ocorrência de erros na administração de medicamentos (CARVALHO E CASSINI, 1999). A falta de atenção ou distração parecem ser os principais fatores que levam a ocorrência de erros na administração de medicamentos, os profissionais da saúde devem estar atentos à leitura de rótulos dos medicamentos, para prevenir eventuais erros na administração (WILLIAMS, 1996).

As sugestões dos profissionais que possam modificar os fatores que levam a ocorrência de erros estão relatadas no Quadro 3.

**Quadro 1.** Definição do tipo de erro na administração de medicamentos segundo enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem.

Tipo de erro	Frequência (N)	Porcentagem (%)
Horário errado	11	29,72
Erro no cálculo de gotejamento	10	27,02
Técnica errada	09	24,32
Medicação errada	03	8,10
Medicação errada	03	8,10
Dose errada	01	2,70
Paciente errado	01	2,70
Total	37	100,00

**Quadro 2.** Fatores de risco que podem levar à ocorrência de erros de administração de medicamentos.

Fatores de risco	Frequência (N)	Porcentagem (%)
Falta de atenção ou distração	08	22,80
Falta de funcionário gerando sobrecarga de trabalho	07	20,00
Grande demanda de pacientes	07	20,00
Dificuldade em entender a prescrição médica	06	17,14
Semelhanças de medicamentos	05	14,20
Falta de conhecimento	01	2,80
Total	34	100,00

Para os participantes, prestar maior atenção foi a sugestão mais citada para modificar a ocorrência de erros, seguida por diminuição da carga horária, conferir a prescrição e orientação de discussão das dúvidas. Denota-se, assim, que os profissionais de enfermagem acreditam que uma maior atenção nos procedimentos a serem realizados, pode influenciar positivamente evitando-se assim eventuais erros.

**Quadro 3.** Sugestões que possam modificar os fatores de risco que podem levar a erros na administração de medicamentos.

Categorias	Itens	Frequência (N)	Porcentagem (%)
Relativos à educação dos funcionários	Prestar maior atenção	08	22,80
	Conferir a prescrição	05	14,20
	Capacitação e treinamento	04	11,40
	Checar a via e a medicação	04	11,40
Relativos às condições de trabalho	Diminuir a carga horária	06	17,14
Relativos à supervisão e avaliação do profissional	Avaliação dos profissionais	03	8,10
	Orientação e discussão das dúvidas	05	14,20
Total de questões		35	100,00

Percebe-se, também, que a diminuição da carga horária é fator citado, bem como conferir prescrição. A capacitação e o treinamento foram citados por alguns dos participantes, a avaliação dos profissionais e checagem da via de administração e da medicação. A orientação do pessoal é sempre uma atitude de extrema importância, não esquecendo que as dúvidas devem ser sanadas antes da administração e não após a ocorrência do erro (CARVALHO E CASSINI, 1999). Parece claro que o ideal a ser tomado na ocorrência do erro é a orientação ao profissional, com abordagens nas dúvidas, capacitando e treinando periodicamente, essas medidas, atraem a atenção dos profissionais, evitando que erros por distração venham a ocorrer.

A intervenção ideal a ser tomada na ocorrência de erro ainda é a orientação ao profissional, e que a comunicação a chefia deve ser imediata (Quadro 4), a fim de tomar as providências quanto ao fato ocorrido (CARVALHO E CASSINI, 1999).

**Quadro 4.** Condutas a serem tomadas na ocorrência de erros da administração de medicamentos.

Conduta	Frequência (N)	Porcentagem (%)
Comunicar ao enfermeiro chefe	21,00	60,00
Comunicar ao médico	14,00	40,00
Notificá-lo	0,00	0,00
Esconder	0,00	0,00
Ignorar	0,00	0,00
Total	35	100,00

Como pode ser observado, prevalece, nas respostas dos entrevistados, a opção comunicar ao enfermeiro chefe a ocorrência dos erros (60%), seguido pela opção comunicar ao médico (40%). Vale ressaltar que, as opções de notificação do erro, esconder o erro bem como ignorar esse erro não foram citados por nenhum participante.

## CONCLUSÕES

O presente estudo revela a necessidade de alertarmos as instituições de saúde sobre a importância de uma contínua capacitação e treinamento dos funcionários, novas atualizações são primordiais para a manutenção no campo da atividade profissional. O horário errado, o erro no cálculo de gotejamento, bem como a técnica incorreta, são erros prevalentes nessa instituição e estão correlacionados com a necessidade de uma reciclagem e aprimoramento das técnicas por esses profissionais.

É fundamental que os profissionais envolvidos nos erros de medicamentos ajam com honestidade, sem medo de represálias ou punições, facilitando o relato do incidente e favorecendo a rápida tomada de decisão. Por ser uma das

maiores responsabilidades da enfermagem a administração de medicamentos, é necessário que os enfermeiros identifiquem os fatores de riscos que podem levar à ocorrência dos erros, bem como avaliar as medidas tomadas.

A adequação dos recursos humanos e a carga de trabalho pareceram-nos fundamentais para que ocorresse uma prática segura na administração de medicamentos. A sobrecarga na jornada de trabalho é fator estressante, e que vem a ser um dos tópicos apontados pelos entrevistados como fator de risco ao erro na administração. Vale ressaltar a importância de fornecer um ambiente seguro para a administração de medicamentos, tanto físicos, como humanos.

Alguns erros com medicamentos associam-se à dose, via de administração, intervalo entre doses e uso de fármacos concomitantes. Erros na técnica de administração de medicamentos devem-se ao desconhecimento do procedimento correto, falha em seguir protocolos e déficit de aprendizado. Educação e treinamento dos profissionais em cuidados de saúde, uso de bombas de infusão e de outros dispositivos podem minorar os erros. É importante que as possibilidades de mudanças dos quadros dos erros apresentados nesta pesquisa ocorram como garantia da qualidade dos cuidados prestados à população. O conhecimento e a prevenção são aliados na prevenção dos erros.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, E.L.; BARKER, K.N.; COHEN, M.R. Draft guidelines on preventable medication errors. *Am J Hosp Pharm*, v. 49, n.3, p.640-648, 1992.
- BUENO, E.; CASSIANI, S.H.B.; MIQUELIM, J.L. Erros na administração de medicamentos: fatores de risco e medidas empregadas. *Rev Baiana Enferm.*, v.11, n.1, p.101-119, 1998.
- CARVALHO, V.T.; CASSIANI, S.H.B.; CHIERICATO, C. Erros mais comuns e fatores de risco na administração de medicamentos em unidades básicas de saúde. *Rev.latino-am.enfermagem*, v. 7, n. 5, p. 67-75, 1999.
- CARVALHO, V.T.; CASSIANI, S.H.B. Erros na medicação e conseqüências para profissionais de enfermagem e clientes: um estudo exploratório. *Rev Latino-am Enfermagem*, v.10, n.5, p.523-529, 2002.
- CASSIANI, S.H.B. Erros na administração de medicamentos: estratégias de prevenção. *Rev Bras Enferm.* v.53, n.3, p.424-430, 2000.
- KOHN, L.T, CORRIGAN, J.M.; DONALDSON, M.S. To err is human: building a safer health system. Washington: **National Academy of the Institute of Medicine**; 1999.
- NÉRI, E.D.R.; OLIVEIRA, S.G.M.; RODRIGUES, J.L.N.; MEDEIROS M.M.C.; FONTELES, M.M.F. Erros na área da saúde: culpado ou inocente? *Infarma*, v.18, n3/4, p.5-8, 2006.
- ROSA, M.B.;PERINI, E. Medication errors: who is responsible? *Rev. Assoc. Med. Bras.* v.49, n.3, pp.335-341, 2003.

# ESTUDO EXPLORATÓRIO SOBRE A COMERCIALIZAÇÃO DE PRODUTOS CONTENDO *CARALLUMA FIMBRIATA WALLICH GRAVELY ET MAYURANATHAN (ASCLEPIADACEAE)*, EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE PORTO ALEGRE, RS

LETÍCIA MOREIRA<sup>1</sup>  
DAMIANA VIANNA<sup>2</sup>  
STELA MARIS KUZE RATES<sup>3</sup>

1. Farmacêutica
2. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
3. Docente do Departamento de Produção de Matéria-prima, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UFRGS, Avenida Ipiranga, 2752, 90.610-000, Porto Alegre, RS.

Autor Responsável: S.M.K.Rates  
E-mail: ratesmk@farmacia.ufrgs.br

## INTRODUÇÃO

Sobrepeso e obesidade são definidos como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde. O índice de massa corporal (IMC) é usado para classificar sobrepeso e obesidade em populações adultas. É definido como o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m<sup>2</sup>). A OMS (Organização Mundial de Saúde) define sobrepeso como IMC igual ou superior a 25, e obesidade como IMC igual ou superior a 30. Existem evidências que o risco de doenças crônicas nas populações aumenta progressivamente a partir de IMC de 21 (WHO, 2008).

Estatísticas da OMS indicam que 1,6 bilhões de adultos (idade acima de 15 anos) estão com excesso de peso e que pelo menos 400 milhões dos adultos estão obesos (WHO, 2008). No Brasil, 38,8 milhões de pessoas com 20 anos ou mais estão acima do peso, o que representa 40,6 % da população total do país, sendo que, dentro deste grupo, 10,5 milhões de pessoas são obesas (IBGE, 2008).

Obesidade e sobrepeso estão associados ao desenvolvimento de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, câncer e osteoartrite, as quais levam a um aumento da mortalidade. Reduzidas perdas de peso (cerca de 5 -10 % do peso corporal inicial) estão associadas com uma melhora dos fatores de risco cardio-

vasculares, significando em sujeitos com sobrepeso ou obesos uma redução nas taxas de mortalidade (Padwal et al., 2003).

Tratamentos para obesidade bem sucedidos incluem dieta, exercícios físicos, mudanças de comportamentos, associados ou não com terapia farmacológica, assim como cirurgia. Vários agentes terapêuticos estão disponíveis para o tratamento da obesidade, porém muitos efeitos adversos têm sido relatados, incluindo nervosismo, irritabilidade, insônia, taquicardia, aumento da pressão arterial e problemas gastrintestinais, já que os anorexígenos são também estimulantes do sistema nervoso central (SNC) (Rates et al., 2004).

Moro & Basile (2000), em uma revisão sobre o uso de plantas no tratamento da obesidade no mundo, concluíram que algumas delas, como *Fucus vesiculosus* e *Citrus aurantium* podem ser úteis quando associadas com dieta, mas muitas delas são inefetivas, como *Plantago ovata* e *Gymnema sylvestre*.

Um expressivo número de espécies vegetais usadas popularmente com o objetivo de perda de peso foi encontrado em Porto Alegre, confirmando relatos sobre esse uso popular de plantas no sul do Brasil. Porém, os dados científicos disponíveis são insuficientes para garantir a eficácia e segurança dessas plantas no tratamento da obesidade (Dickel et al., 2006). Algumas delas, como *Ilex paraguariensis*, apresentam atividades

que podem ser úteis no tratamento de certas comorbidades da obesidade e merecem estudos adicionais. Essas atividades são atribuídas à presença de metilxantinas, que possuem ação sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos, estimulando a lipólise (Rates, 2003) e também à presença de saponinas as quais é atribuída a propriedade de inibir a absorção intestinal de gorduras (Han et al., 2002).

Produtos a base de plantas com finalidade emagrecedora também são dispensados em drogarias e farmácias, no Brasil. Porém, nem sempre esses produtos podem ser considerados seguros. Em 2007, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) proibiu a manipulação em todo o território nacional de produtos emagrecedores preparados a partir da espécie vegetal *Hoodia gordonii* devido à inexistência de estudos científicos que comprovassem sua indicação terapêutica, eficácia e segurança (BRASIL, 2007b). Atualmente, a espécie vegetal *Caralluma fimbriata* Wall. (Asclepiadaceae) vem ganhando popularidade no país.

Na Índia, *C. fimbriata*, um cactus comestível é bem conhecido como alimento e supressor de apetite e sede entre populações tribais. Esse cactus cresce de forma selvagem por toda a Índia e os nativos o têm incluído em suas dietas ao longo dos séculos sob essa alegação folclórica para esse uso (Kuriyan et al., 2006).

Neste trabalho, foi realizado um estudo exploratório sobre a comercialização de produtos contendo *C. fimbriata*, na cidade de Porto Alegre e uma busca na literatura científica de dados relacionados às propriedades farmacológicas e constituição química dessa espécie vegetal.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo: transversal exploratório.

Definição da amostra: o critério de amostragem foi a lista telefônica de Porto Alegre disponível no site TeleListas.net ([www.telelistas.net](http://www.telelistas.net)), usando como termo de busca "farmácia de manipulação". Dentre os 138 resultados da busca, efetuou-se uma entrevista simulada com 50 farmácias magistrais. A randomização foi realizada através de uma sistemática aleatória: as farmácias foram enumeradas na ordem alfabética listada no catálogo, sendo sorteados 50 estabelecimentos.

Coleta de dados: foram feitos contatos telefônicos. O entrevistador (acadêmica responsável pelo artigo), que não se revelou como tal, e sim como possível cliente, perguntou a quem o atendeu, em cada um dos casos, sobre o uso de *C. fimbriata* como emagrecedor, conforme modelo de entrevista (Anexo 1). Os contatos foram realizados entre 1º de setembro e 15 de novembro de 2008, em Porto Alegre/RS.

Os dados técnico-científicos sobre *C. fimbriata* e uso de plantas para emagrecer foram revisados, utilizando-se as palavras-chaves: *Caralluma fimbriata*, plantas para emagrecer, *overweight*, *obesity* and *pharmacotherapy e medicinal plants* and *obesity*. Foram consultadas as bases de dados: Web of Science (Capes/Fapesp), Cochrane Library, Micromedex, Sciencedirect, Medline-Pubmed e LILACS.

## RESULTADOS

Entre as 50 farmácias magistrais investigadas, 86 % comercializavam produtos à base de *C. fimbriata*. Os produtos comercializados nas farmácias investigadas eram manipulados e dispensados na forma farmacêutica de cápsulas de 500 mg. A quantidade sugerida para a venda foi 30 ou 60 cápsulas. A posologia mais frequentemente citada (81 % das farmácias) foi de duas cápsulas ao dia em duas tomadas, antes das principais refeições.

Entre as 43 farmácias que manipulavam produtos à base de *C. fimbriata* 93 % não solicitaram prescrição médica para aviamento da formulação enquanto 7 % aconselharam procurar orientação médica.

Outro fator avaliado nesse trabalho foi a indicação terapêutica. Como a pessoa que fornecia as informações foi questionada sobre o uso de *C. fimbriata* para perder peso, essa foi a indicação mais sugerida. Das farmácias que comercializavam *C. fimbriata* 98 % (42) confirmaram sua utilização como emagrecedor.

Além da indicação de perda de peso, outras mais específicas também foram citadas concomitantemente, sendo que as mais sugeridas foram para perder apetite (7), perder gordura abdominal (2), acelerar metabolismo (1), queimar calorias (1), aumentar da saciedade (1), acelerar queima de gorduras (1), auxiliar de emagrecimento (1), e diminuir fome e sede (1). Apenas uma farmácia não confirmou a indicação e não soube responder a pergunta.

Quando perguntadas sobre as contra-indicações e efeitos colaterais 31 farmácias (72 %) não apontaram nenhuma. Dentre essas, (18 %) relataram que eram produtos naturais e/ou fitoterápicos e que por este motivo não apresentavam contra-indicações e efeitos colaterais. Outras citaram algumas contra-indicações e/ou precauções quanto ao uso, conforme mostram os resultados da Tabela 1. Apenas 7 % orientaram procurar o médico.

Em geral o atendimento foi realizado pelos atendentes de farmácia. Nas questões relativas aos possíveis efeitos adversos, alguns atendentes julgaram necessária a orientação do farmacêutico (7 %), e estes aconselharam evitar o uso na gravidez e na lactação (5 %) devido à falta de estudos.

**Tabela 1.** Contra-indicações e efeitos adversos citados nas farmácias que comercializam *C. fimbriata* em Porto Alegre.

	F *	Fr **
Sem contra-indicação ou efeito colateral	31	72,09%
Contra indicação para grávidas e lactantes	5	11,63%
Contra indicação para indivíduos com problemas hepáticos	1	2,32%
Contra indicação para indivíduos com problemas tireoidianos	1	2,32%
Efeito adverso em caso de sobredosagem e contra indicação para indivíduos alérgicos à substância	1	2,32%
Sem resposta	4	2,32%

\* F = Frequência

\*\* Fr = Frequência relativa

O custo das formulações (60 cápsulas de 500 mg) oscilou entre 22,00 e 125,00 reais. O valor médio das formulações foi de 61,68 reais.

## DISCUSSÃO

O percentual (86 %) de farmácias magistrais que manipulavam *C. fimbriata* demonstrou uma elevada procura por essa espécie vegetal. Esse interesse pela planta em estudo também foi demonstrado pelo elevado número de páginas da internet (site de busca Google, 110.000 citações em 07 de outubro de 2008) que indicavam o uso de *C. fimbriata*, principalmente, para tratamento de obesidade e sobrepeso.

Em consulta realizada no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e *Food and Drug Administration* (FDA), em novembro de 2008, não foram encontrados medicamentos ou insumos farmacêuticos registrados contendo *C. Fimbriata* em sua formulação. Em consulta à base de patentes do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foi verificada a ocorrência de um pedido nacional de patente para extratos contendo *Caralluma* com propósitos médicos (sem especificações de quais) e como aditivos alimentares. Nas bases *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e *European Patent Office* também foram encontradas solicitações similares. Foram também encontrados no FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) registros de suplementos alimentares contendo *C. fimbriata*.

Assim, a comercialização de produtos contendo *C. fimbriata* com indicação terapêutica (para emagrecer) em Farmácias Magistrais não parece ter amparo legal. A comercialização sem exigência de prescrição só se justificaria se o produto fosse comercializado como suplemento alimentar ou fosse registrado na Anvisa como medicamento de venda sem prescrição médica.

No que se refere à indicação terapêutica para o tratamento da obesidade, foram encontrados poucos dados na literatura, porém estes não contradizem a indicação. No quadragésimo oitavo encontro da Sociedade Americana de Farmacognosia (14 a 18 de julho de 2007), Shukla et al. (2007), apresentaram um trabalho demonstrando que *C. fimbriata* ganhou popularidade como supressor de apetite e um número crescente de produtos estão disponíveis atualmente para comercialização nos EUA como suplemento dietético. Segundo os autores, o mecanismo de ação envolve um aumento do conteúdo de ATP nos neurônios do hipotálamo, o que ocasiona uma sensação de saciedade prolongada.

Pesquisadores da Academia Nacional St John's de Ciências da Saúde de Bangalore (Índia) conduziram um ensaio clínico duplo cego controlado e randomizado indicando o potencial de *C. fimbriata* em suprimir o apetite. O estudo foi conduzido com 50 voluntários, dos quais 25 receberam placebo e 25 receberam cápsulas de 500 mg de extrato duas vezes ao dia (1 g/dia), durante 60 dias. No grupo tratado com *C. fimbriata*, embora não tenha sido observada redução significativa do peso corporal, observou-se uma redução significativa da circunferência da cintura (Kuriyan et al., 2006).

Este dado é relevante, visto que a distribuição central da gordura (gordura visceral) está associada a uma maior morbidade e mortalidade do que a distribuição periférica. A circunferência da cintura fornece uma medida simples e clínica da gordura visceral. O risco relativo de desenvolver doença cardiovascular ou diabetes tipo 2 apresenta-se elevado quando essa medida ultrapassa 88 cm nas mulheres ou 102 cm nos homens (Rang et al., 2004).

A justificativa (18 %) apresentada pelas farmácias da ausência de reações adversas e/ou contra-indicações por se tratar de fitoterápico ou produto natural é inade-



quada e oriunda do popular conceito de “natural”, significando ausência de toxicidade e sinônimo de produtos saudáveis, seguros e benéficos. Esse conceito é equivocado devido ao conhecimento da potencial toxicidade das plantas (Mengue et al., 2001; Rates, 2001). As plantas medicinais podem promover vários efeitos adversos, e esses são ainda mais pronunciados quando se associa

essas a outros fármacos, ou a outros fitoterápicos (Cordeiro et al., 2005).

A planta medicinal utilizada em medicamentos é um xenobiótico introduzido no organismo com finalidades terapêuticas. Como todo corpo estranho, os produtos de sua biotransformação são potencialmente tóxicos e assim devem ser encarados até prova em contrário (Lapa

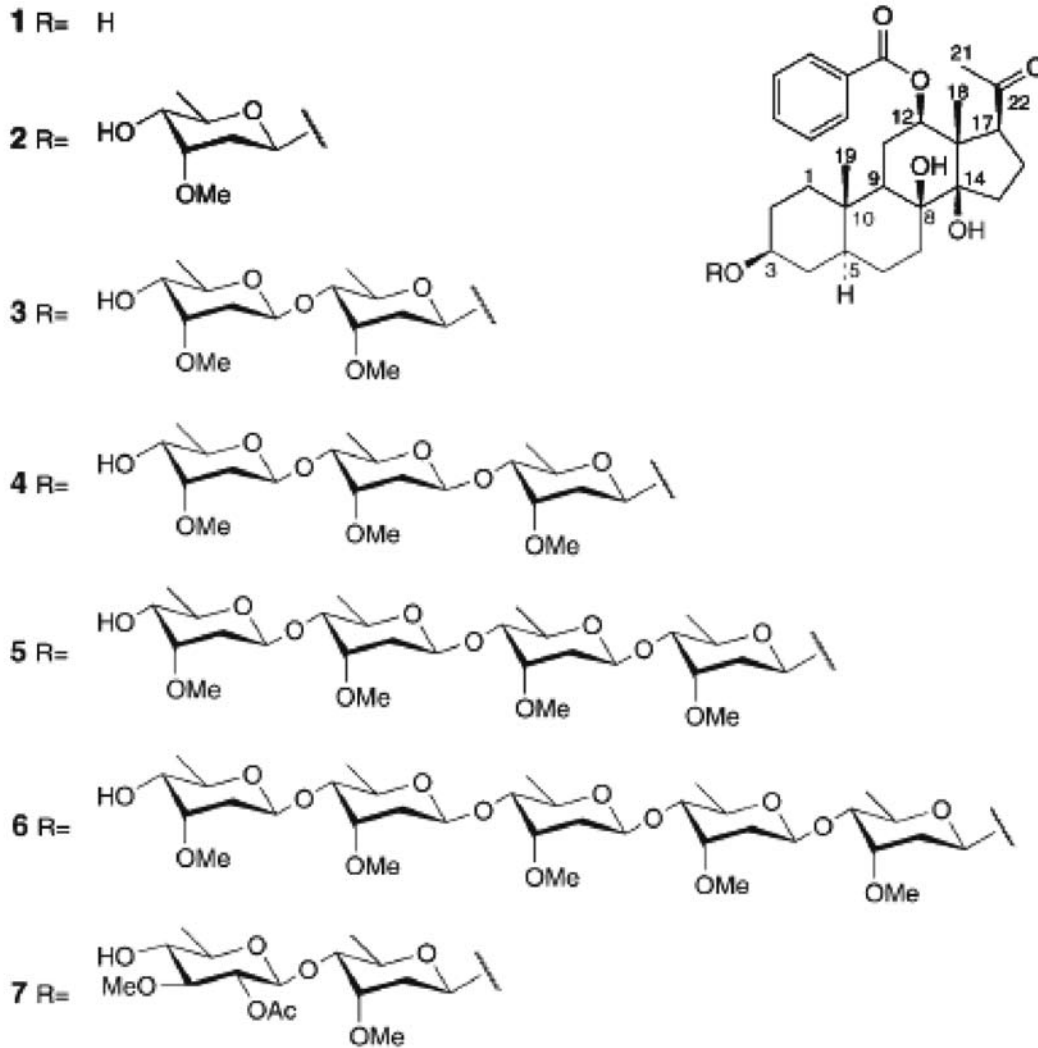


Figura 1. Estrutura dos glicosídeos derivados do pregnano e sua aglicona

As estruturas são correspondentes as seguintes substâncias:

- 1: (5 $\alpha$ ,17S)-12-O-benzoil-3 $\beta$ ,8 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ -tetrahidroxipregnan-20-ona
- 2: (5 $\alpha$ , 17S)-12-O-benzoil-3 $\beta$ ,8 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ -tetrahidroxipregnan-20-ona-3-O- $\beta$ -cimaropiranosídeo
- 3: (5 $\alpha$ , 17S)-12-O-benzoil-3 $\beta$ ,8 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ -tetrahidroxipregnan-20-ona-3-O- $\beta$ -cimaropiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosídeo
- 4: (5 $\alpha$ , 17S)-12-O-benzoil-3 $\beta$ ,8 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ -tetrahidroxipregnan-20-ona-3-O- $\beta$ -cimaropiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosídeo
- 5: (5 $\alpha$ , 17S)-12-O-benzoil-3 $\beta$ ,8 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ -tetrahidroxipregnan-20-ona-3-O- $\beta$ -cimaropiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosídeo
- 6: 12-O-benzoil-(5 $\alpha$ , 17S)-3 $\beta$ ,8 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ -tetrahidroxipregnan-20-ona-3-O- $\beta$ -cimaropiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosídeo
- 7: (5 $\alpha$ , 17S)-12-O-benzoil-3 $\beta$ ,8 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ -tetrahidroxipregnan-20-ona-3-O-(2-acetil- $\beta$ -thevetopiranosil)-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -cimaropiranosídeo



et al., 2003). Com isso, médicos e farmacêuticos deveriam questionar e alertar seus pacientes sobre o uso de plantas medicinais, devido ao seu alto poder de interação, os fitoterápicos não deveriam ser administrados com outros medicamentos sem uma adequada orientação e acompanhamento.

Além disso, os efeitos adversos, como aumento de palpitações cardíacas e efeitos adversos gastrointestinais, foram relatados para o uso de suplementos alimentares à base de plantas com a finalidade de redução de peso corporal (Pittler et al., 2005).

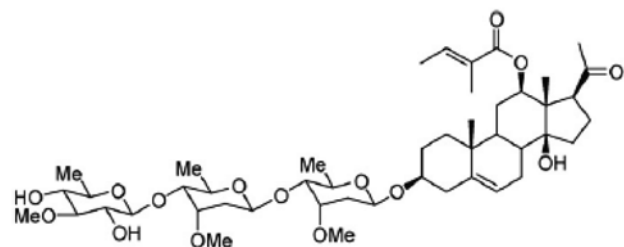
A recomendação de apenas informação que sugira risco para a gestação, plantas medicinais devem ser evitadas, até que evidências garantam seu uso seguro (Mengue et al., 2001).

Aos profissionais da saúde cabe informar às mulheres sobre o risco da utilização de plantas medicinais e fitoterápicos na gravidez, alertando para o perigo potencial da automedicação (Bridi et al., 2007). Considerando os riscos potenciais de supressão da produção láctea que alguns medicamentos possuem, deve-se fazer opção por aqueles já estudados, pouco excretados no leite materno ou que não tenham risco aparente para a saúde da criança (Bridi et al., 2007; Chaves et al., 2007). Por não existirem estudos sobre o uso de *C. fimbriata* na gestação e na lactação, se esperava uma recomendação de evitar o uso nesse período superior a 12 %.

Quanto à constituição química de *C. Fimbriata*, seis novos glicosídeos esteroidais derivados do pregnano foram identificados do extrato etanólico, conforme pode ser observado na Figura 1 (Kunert et al., 2008).

Baseados nos resultados do perfil fitoquímico, Kunert et al., sugerem que a atividade supressora do apetite de *C. fimbriata* está relacionada com presença dos glicosídeos esteroidais (Kunert et al., 2008). Outras espécies de *Caralluma* têm sido relatadas por conterem uma grande variedade de glicosídeos esteroidais (Shukla et al., 2007).

Interessantemente, as saponinas esteroidais isoladas são muito semelhantes à estrutura de uma saponina, chamada P57AS3, isolada de espécies de *Hoodia* (Asclepiadaceae) da África (Figura 2) (Kunert et al., 2008).



**Figura 2.** Estrutura de 3-[d-thetopiranosil-(1→4)--d-cimaropiranosil-(1→4)--d-cimaropiranosiloxi]-12-tigloiloxi-14-hidroxi-pregn-5-en-20-ona

Em consulta à base de dados Pubmed, foram encontrados 15 publicações para *Hoodia gordonii*, porém nenhum ensaio clínico. Para *C. fimbriata* foram encontrados apenas 2 artigos, um ensaio clínico controlado randomizado e 1 estudo fitoquímico.

É possível que a comercialização de produtos a base de *C. fimbriata* sinalize uma tentativa de substituição à *H. gordonii*. Porém, os estudos existentes não permitem garantir que a primeira seja mais segura do que segunda e, no nosso entendimento, a cautela da Anvisa em relação à *H. gordonii* poderia, em tese, ser também pertinente para *C. fimbriata*.

## CONCLUSÃO

Neste estudo verificou-se que a comercialização de preparados a base de *C. fimbriata* com finalidade emagrecedora é uma prática corrente nas farmácias magistrais de Porto Alegre. Mas o perfil de comercialização não pode ser considerado adequado visto que: os dados científicos disponíveis são insuficientes para assegurar a eficácia e segurança destes produtos em regimes de emagrecimento; na maioria das vezes, não foi aconselhada supervisão médica e não foram encontrados registros de especialidades ou insumos farmacêuticos a base dessa espécie vegetal na Anvisa.

Por outro lado, os dados científicos disponíveis para esta espécie apontam seu potencial e esta deveria ser objeto de estudos mais aprofundados, com vistas ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos no tratamento da obesidade.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Msc. Gustavo Provensi da disciplina de farmacognosia II da UFRGS e a aluna de mestrado Juliana Haas do PPGCF da UFRGS pela contribuição na revisão final do artigo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE Nº 58, de 05 de setembro de 2007. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=28456&word=>. Acesso em: 10 nov. 2008.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE Nº 424, de 15 de fevereiro de 2007. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2007/re\\_424\\_07.pdf?id=23566&word=](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2007/re_424_07.pdf?id=23566&word=). Acesso em: 10 nov. 2008.
- BRIDI, R.; CLARKE, J.H.R.; RATES, S.M.K. Um alerta sobre o uso de produtos de origem vegetal na gravidez. *Infarma*. v.19, p.41-48, 2007.

- CHAVES, R.G.; LAMOUNIER, J.A.; COMINI, C.C. Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. *Revista Paulista de Pediatria*, v.3, p.276-288, 2007.
- CORDEIRO, C.H.G.; CHUNG, M.C.; SACRAMENTO, L.V.S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.15, p.272-278, 2005.
- DICKEL, M.L.; RATES, S.M.K.; RITTER, M.R. Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *Journal of Pharmacology*, v.109, p.60-71, 2006.
- European Patent Office. Disponível em: <http://ep.espacenet.com/>. Acesso em: 26 out. 2008.
- HAN, L.K.; ZHENG, Y.N.; XU, B.J.; OKUDA, H.; KIMURA, Y. Saponins from *Platycodi radix* ameliorate high fat diet-induced obesity in mice. *Journal of Nutrition*, v.132, p.2241-2245, 2002.
- IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Pesquisa). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/ibgeteen/noticias/obesidade.html>. Acesso em: 16 out. 2008.
- Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <http://www.inpi.gov.br>. Acesso em: 26 out. 2008.
- KUNERT, O.; RAO, V.G.; BABU, G.S.; SUJATHA, P.; SIVAGAMY, M.; ANURADHA, S.; RAO, B.V. A.; KUMAR, B.R.; ALEX, R.M.; SCHÜHL, W.; KÜHNELT, D.; RAO, G.V.; RAO, A.V. Pregnane Glycosides from *Caralluma adscendens* var. *fimbriata*. *Chemistry & Biodiversity*, v.5, p.239-250, 2008.
- KURIYAN, R.; RAJ, T.; SRINIVAS, S.K.; VAZ, M.; RAJENDRAN, R.; KURPAD, A.V. Effect of *Caralluma fimbriata* extract on appetite, food intake and anthropometry in adult Indian men and women. *Appetite*, v.48, p.338-344, 2006.
- LAPA, A.J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M.T.R.; GODINHO, R.O.; NOGUEIRA, T.C.M.L.; Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: Simões, C.O.; Schenkel, E.P.; de Mello, P.J.; Petrovick, P.R. (Eds.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre. UFRGS/UFSC, 2003. p.248-249.
- MENGUE, S.S.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P., 2001. Uso de plantas medicinais na gravidez. In: M.T.V.; Spritzer, D.T. E Schler-Faccini, L. (Org.). *Manual de Teratogênese*. Porto Alegre. UFRGS, 2001. p.423-450.
- MORO, C.O.; BASILE, G. Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia*, v.71, p.73-82, 2000.
- PADWAL, R.; LI, S.K.; LAU, D.C.W. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a sistematic review and meta-analysys of randomized controlled trials. *International Journal of obesity*, v.27, p.1437-1446, 2003.
- PITTLER, M.H.; SCHMIDT, K.; ERNST, E. Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review. *Obesity reviews*, v.6, p.93-111, 2005.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. *Farmacologia*. 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 904p.
- RATES, S.M.K. Plants as source of drugs. *Toxicon*, V. 39 (n. 5), p. 603-613, 2001.
- RATES, S.M.K. Metilxantinas. In: Simões, C.O.; Schenkel, E.P.; de Mello, P.J.; Petrovick, P.R. (Eds.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre. UFRGS/UFSC, 2003. p.892.
- RATES, S.M.K.; VIANA, A.F. Os medicamentos para emagrecer. In: Schenkel, E.P.; Menguê, S.S.; Petrovick, P.R. (Eds.). *Cuidados com os medicamentos*. Porto Alegre: UFRGS/UFSC, 2004. p.191-199.
- SHUKLA, Y.J.; PAWAR, R.S.; KHAN, I.A. Pregnanes and pregnane glycosides from appetite supsessant dietary supplement *Caralluma fimbriata*. In: 48<sup>th</sup> AMERICAN SOCIETY OF PHARMACOGNOSY ANNUAL MEETING, 2007, Portland-MA-USA. Anais do 48th Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy, 2007.
- United States Patent and Trademark Office (USPTO). Disponível em: <http://uspto.gov>. Acesso em: 26 out. 2008.
- WHO (World Health Organization). Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>. Acesso em: 23 ago. 2008.

# CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS DE ACICLOVIR PRODUZIDAS NAS FARMÁCIAS

ALINE CRISTINA SCHOLZ<sup>1</sup>  
LÍGIA REGINA GARBINATO<sup>2</sup>  
KARIMI SATER GEBARA<sup>2</sup>

1. Acadêmica do Centro Universitário da Grande Dourados – UNIGRAN, Dourados, MS, Brasil.
2. Docentes do Centro Universitário da Grande Dourados – UNIGRAN, Dourados, MS, Brasil.

Autor responsável: A. Scholz  
E-mail: [aline\\_scholz@hotmail.com](mailto:aline_scholz@hotmail.com)

## INTRODUÇÃO

As farmácias de manipulação vêm crescendo significativamente no mercado farmacêutico do Brasil e do mundo. Isso se deve em grande parte ao preço dos medicamentos que é inferior ao dos medicamentos industrializados. Além disso, as farmácias magistrais manipulam medicamentos em doses não fabricadas pela indústria, ou seja, inexistentes no mercado (MIOTTO & ADAMS, 2004).

Mesmo com os avanços, discussões sobre a credibilidade dos medicamentos manipulados ainda são frequentes. Por isso, em 2007, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) publicou a RDC nº 67, que atualmente está em vigor e regulamenta as atividades realizadas na farmácia magistral, em especial as relacionadas ao controle de qualidade (BRASIL, 2007).

A qualidade de um medicamento envolve toda sua manipulação, desde a recepção e controle da matéria-prima até o uso do mesmo pelo paciente. O controle de qualidade é o conjunto de operações que visam verificar se as formulações estão em conformidade com as especificações estabelecidas (MARTINELLI *et al.*, 2005).

No laboratório de controle de qualidade são realizadas análises das características organolépticas, físico-químicas e microbiológicas das matérias-primas e dos produtos acabados, sendo esse setor da farmácia útil na elaboração e adequação de procedimentos operacionais, correção de falhas e escolha das matérias-primas e fabricantes confiáveis. Isso auxilia na credibilidade do estabelecimento e na segurança do produto manipulado (SANTORO, 1988).

O aciclovir é um antiviral seletivo contra o herpes vírus, tipo 1 e 2 e, também, em menor escala, aos vírus da Varicela-Zoster e Epstein Barr. O herpes vírus (HSV) pode causar desde infecções mais simples, como o herpes oral, até infecções mais graves como herpes genital, en-

cefalites e infecções crônicas, sendo que as últimas ocorrem com mais frequência em pacientes imunologicamente comprometidos (SILVA, 2006).

Como no mercado farmacêutico brasileiro a maioria das farmácias magistrais manipula medicamentos à base de aciclovir para o tratamento de infecções virais causadas pelo herpes vírus, torna-se importante avaliar a qualidade das cápsulas de aciclovir produzidas para verificar se essas se encontram ou não de acordo com as especificações estabelecidas por compêndios oficiais, pois caso haja irregularidades, essas podem comprometer a eficácia do tratamento.

O objetivo desse trabalho foi verificar se as cápsulas de aciclovir produzidas nas farmácias de manipulação de Dourados/MS estavam de acordo com as especificações preconizadas pelos compêndios oficiais.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Amostras

Foram escolhidas, por sorteio aleatório, seis farmácias magistrais das 12 existentes na cidade de Dourados (MS). De cada farmácia, foram adquiridas 60 cápsulas de aciclovir 200mg para análise e de uma outra farmácia foi obtido aciclovir (matéria-prima) para ser utilizada como substância de referência. As farmácias não foram informadas sobre a realização das análises e por isso, seus nomes não foram divulgados, sendo utilizadas apenas letras para diferenciá-las.

### Análises da matéria prima

- ✓ Avaliação de caracteres organolépticos

## **Análise visual do aciclovir quanto à cor e cristalinidade**

### ✓ **Teste de solubilidade**

O teste de solubilidade da matéria-prima foi efetuado segundo o preconizado por Amaral e Vilela (2002), sendo utilizado como solvente água destilada e álcool etílico.

### ✓ **Determinação do ponto de fusão**

A análise de ponto de fusão da matéria-prima foi realizada em conformidade com a Farmacopéia Brasileira (1988), empregando o método do capilar.

### ✓ **Montagem da curva de calibração do aciclovir**

Utilizou-se o aciclovir, matéria-prima, para fazer uma curva de calibração, sendo esta usada como parâmetro para cálculo da quantidade de aciclovir contido nas cápsulas posteriormente analisadas. Para tanto, preparou-se soluções de aciclovir nas seguintes concentrações: 0,5 mg/ml; 0,125 mg/ml; 0,0625 mg/ml e 0,03125 mg/ml. Mediu-se em espectrofotômetro à 255nm as absorbâncias correspondentes a essas concentrações e então, fez-se a curva de calibração (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988; ALMEIDA, 2002).

## **Controle de qualidade das cápsulas**

### ✓ **Análise do rótulo**

Avaliaram-se os rótulos para verificar se os mesmos continham todas as informações exigidas pela RDC 67/2007.

### ✓ **Análise das características organolépticas das cápsulas de aciclovir 200mg**

As cápsulas foram avaliadas externamente quanto à uniformidade de tamanho e coloração entre si, ao formato, a ausência ou não de sujidades e também quanto à presença de deformações ou rachaduras. Além disso, observou-se também se o número de cápsulas estava adequado. As cápsulas também foram avaliadas quanto ao pó contido nas mesmas (aspectos visuais, odor e coloração) por meio da abertura de 3 unidades posológicas de cada amostra.

### ✓ **Determinação de peso médio de conteúdo**

O peso médio das cápsulas foi efetuado segundo preconizado pela Farmacopéia Brasileira (1988), através da pesagem individual de 20 unidades de cápsulas de aciclovir, primeiramente cheias e depois vazias, para determinação do peso médio de conteúdo. Em seguida fez-se a determinação da variação percentual do conteúdo das cápsulas em relação à média, além do cálculo do desvio padrão.

### ✓ **Teste de desintegração**

Realizado segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), utilizando seis cápsulas no teste. O tempo máximo para desintegração de todas as cápsulas é de 45 minutos.

### ✓ **Teste de dissolução**

O teste foi realizado conforme monografia específica para o aciclovir presente na Farmacopéia Brasileira (1988). Como meio de dissolução, utilizou-se ácido clorídrico 0,1M. As alíquotas foram retiradas do meio de dissolução nos tempos 0, 20, 30, 40 e 45 minutos. A leitura foi feita em espectrofotômetro em 255nm. Calculou-se a quantidade de aciclovir ( $C_8H_{11}N_5O_3$ ) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de aciclovir padrão na concentração de 0,001% (peso/volume).

### ✓ **Doseamento das cápsulas de aciclovir**

A metodologia utilizada seguiu a monografia específica do fármaco constante na Farmacopéia Brasileira (1988). Preparou-se solução padrão na mesma concentração (0,0015%) utilizando o mesmo solvente. Mediram-se as absorbâncias em espectrofotômetro das soluções resultantes em 255nm, usando ácido clorídrico 0,1M para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de aciclovir ( $C_8H_{11}N_5O_3$ ) nas cápsulas a partir das leituras obtidas, comparando-as com a solução padrão.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Matéria-prima**

Os resultados que se referem à observação de características organolépticas e físico-químicas da matéria-prima aciclovir podem ser observados na tabela 1.

Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), o aciclovir é um pó fino, cristalino, branco ou quase branco, sendo pouco solúvel em água e insolúvel em etanol. No laudo do fornecedor (Zhejiang Chengyi) constam, além da confirmação das informações farmacopéicas, o teor de água (limite máximo 6%) e o teor de aciclovir presente na matéria-prima (limite mínimo e máximo de 98 a 101%, respectivamente). Após a análise do aciclovir (matéria-prima), confirmaram-se as informações anteriores (exceto o teor de aciclovir que ainda será avaliado), o que torna a matéria-prima aprovada com relação a esses critérios.

### **Cápsulas de aciclovir 200mg:**

#### **Análise de rótulos**

Segundo a RDC 67/2007, as informações obrigatórias aos rótulos são: nome do prescritor, nome do paciente, número do registro da formulação no livro receituário, data da manipulação, prazo de validade, componentes e concentrações, número de unidades posológicas, peso

**Tabela 1.** Resultados obtidos após análise das características organolépticas da matéria-prima aciclovir.

Característica	Referência Farmacopéica	Matéria-prima em análise
Descrição	Pó fino	Pó fino
Aparência	Cristalino	Cristalino
Cor	Branco ou quase branco	Branco
Odor	Inodoro	Inodoro
Solubilidade	Em água: pouco solúvel	Em água: pouco solúvel
	Etanol: insolúvel	Etanol: insolúvel
Densidade Aparente		0,4885g/mL
Ponto de fusão	Em torno de 230° C	230°C

ou volume contido, posologia, identificação da farmácia, CNPJ, endereço completo, nome do farmacêutico responsável e número do registro deste no CRF.

Todas as farmácias apresentaram nos seus respectivos rótulos as seguintes informações: nome do paciente, número do registro no livro receituário, data da manipulação e prazo de validade, componente da formulação seguindo a denominação comum internacional ou brasileira, concentração do componente, tipo de uso (interno), posologia, identificação da farmácia contendo nome, endereço e CNPJ, identificação do farmacêutico e número do registro deste no CRF.

Apenas a farmácia A apresentou no rótulo o nome do prescritor, cujo nome foi questionado durante a aquisição. É importante mencionar que todos os medicamentos foram adquiridos sem prescrição médica e as demais farmácias não fizeram nenhum questionamento a respeito do médico prescritor e, por isso, o nome do mesmo não foi expresso nos rótulos.

Apesar de não ser um item obrigatório na legislação vigente, os rótulos não continham nenhuma informação sobre como armazenar, fator de suma importância para garantir a eficácia do fármaco, já que o mesmo pode perder estabilidade e ter sua ação terapêutica diminuída quando armazenado em temperatura, local e umidade inadequados. Além disso, também não continham as iniciais dos manipuladores, o que pode dificultar a rastreabilidade dos produtos. O uso das iniciais, rubrica ou assinatura dos manipuladores deve ser acrescido ao rótulo presente na embalagem do produto (BRASIL, 2007).

As embalagens de todas as amostras de cápsulas de aciclovir 200mg manipuladas pelas farmácias de Dourados apresentaram sistema de lacre intacto, integridade física preservada e sílica para diminuir a umidade. Além disso, todas as embalagens eram de fácil manuseio. Portanto,

quanto a esse critério as amostras foram consideradas aprovadas.

Com base nas informações analisadas, pode-se verificar que informações importantes como o nome do médico prescritor não foram incluídas no rótulo, o que torna as farmácias B, C, D, E e F reprovadas quanto à esse parâmetro.

#### **Análise das características organolépticas das cápsulas de aciclovir 200mg**

As características externas das cápsulas e do pó contido nas mesmas (aspectos visuais, odor e coloração) foi foco de avaliação neste estudo. Todas as cápsulas provenientes das farmácias de Dourados apresentaram uniformidade de tamanho e coloração entre si (homogeneidade), nenhuma das cápsulas apresentou-se amassada, deformada ou com rachaduras e após a contagem, confirmou-se a presença de 60 cápsulas como expressa no rótulo; o que torna as amostras aprovadas quanto à avaliação externa.

Após abertura de três cápsulas de cada farmácia para avaliação do pó, pode-se perceber que todas as amostras apresentaram-se normais, sem odor, com coloração branca e presença de pó cristalino, típico do aciclovir. Por isso, as amostras foram também aprovadas quanto à avaliação do pó nelas contido.

No que diz respeito à presença ou não de impurezas e vestígios de outros fármacos, a amostra obtida na farmácia F apresentou duas unidades com resíduos aparentes de outros fármacos aderidos ao corpo da cápsula, o que possivelmente indica a ocorrência de contaminação cruzada, provavelmente pelo uso inadequado de encapsuladora. Por isso, a farmácia F foi considerada reprovada frente a esse parâmetro. Com relação às cápsulas das demais farmácias, todas se apresentaram livres de impurezas e por isso foram aprovadas.

**Tabela 2.** Análise do peso médio de conteúdo das cápsulas manipuladas contendo aciclovir 200mg pelas farmácias magistrais de Dourados-MS, 2008.

Farmácia	Peso médio (mg/caps)	Variação permitida (%)	Limite inferior	Limite superior	S (%)	CV (%)
A	368	7,5%	340	396	1,2	3,32
B	198	10%	178	218	1,11	5,53
C	263	10%	237	289	0,56	2,12
D	204	10%	184	224	0,9	4,48
E	228	10%	205	251	0,79	3,49
F	230	10%	207	253	0,55	2,39

### Determinação de peso médio de conteúdo

Na tabela 2 encontram-se os valores obtidos com a determinação do peso médio de conteúdo das cápsulas de aciclovir.

Quando cada uma das farmácias é avaliada individualmente, pode-se perceber que as farmácias A, C, D, E e F não apresentaram nenhuma cápsula fora dos limites estabelecidos e também que o coeficiente de variação está dentro dos padrões estabelecidos (máximo de 5%), o que demonstra que houve uniformidade no enchimento de cápsulas.

A farmácia B apresentou 2 (duas) cápsulas fora do limite inferior, exatamente o limite máximo permitido pela farmacopéia para aprovação do lote. Além disso, o coeficiente de variação da farmácia B está acima dos valores de referência, pois o máximo permitido é de 5% e a variação foi de 5,53%, sendo, portanto, esta amostra reprovada no teste de determinação do peso médio de conteúdo. Essa variação pode indicar uma ineficiência na técnica de manipulação empregada, seja por despreparo, descuido ou falta de habilidade do manipulador (ZARBIELLI, 2007).

### DESINTEGRAÇÃO

O aciclovir é um fármaco que, quando manipulado na forma farmacêutica cápsula não necessita de revestimento para administração porque ele não é alterado pelo pH ácido do estômago (FERREIRA, 2001). Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), cápsulas não revestidas devem se desintegrar totalmente em água em tempo máximo de 45 minutos, após acionamento do aparelho, podendo restar apenas pequenos fragmentos gelatinosos insolúveis.

**Tabela 5.** Tempo de desintegração de cápsulas de aciclovir provenientes de farmácias de Dourados-MS, 2008.

Farmácias	Tempo de desintegração
A	2 minutos e 20 segundos
B	3 minutos e meio
C	2 minutos
D	10 minutos
E	7 minutos e meio
F	11 minutos e meio

Quando avaliadas quanto a esse parâmetro todas as amostras cumpriram com a especificação, já que nenhuma ultrapassou o tempo máximo permitido. Isso torna as amostras aprovadas quanto à desintegração. Não foi realizada nenhuma comparação do tempo de desintegração das cápsulas de aciclovir com o medicamento de referência (Zovirax) porque o último apresenta-se comercialmente na forma farmacêutica comprimido, não sendo, portanto possível a comparação.

### DOSEAMENTO DO TEOR DE ACICLOVIR

O doseamento dos fármacos determina qual a quantidade de princípio ativo constante na formulação, sendo, portanto, muito importante no controle de qualidade de medicamentos manipulados e industrializados. Quando a quantidade de princípio ativo encontrada na forma farmacêutica é maior do que deveria, pode ocorrer aumento no número e na intensidade das reações adversas. Já quando



a quantidade é menor do que deveria, pode ocasionar ineficácia terapêutica (ZARBIELLI *et al*, 2007).

Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), o teor de aciclovir contido na forma farmacêutica deve ter no mínimo 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada no rótulo (no caso, 200mg). A figura 1 apresenta os resultados obtidos no doseamento do aciclovir por espectrofotometria na região do ultravioleta.

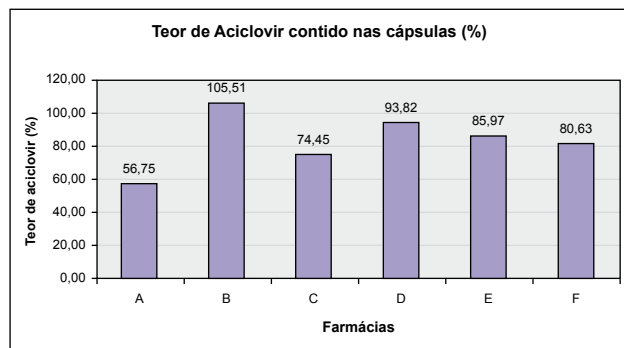


Figura 1. Resultados referentes ao teor de aciclovir contido nas cápsulas.

Com base na avaliação dos resultados do doseamento do aciclovir, verifica-se que somente a farmácia B foi aprovada, pois a mesma continha teor de aciclovir dentro do preconizado pela farmacopéia específica. As demais farmácias não atingiram a quantidade mínima de aciclovir e, por isso, foram consideradas reprovadas. Isso pode comprometer de forma significativa o tratamento, pois como a dosagem é menor, uma menor quantidade de fármaco chega ao local de ação e um menor efeito terapêutico é alcançado (SILVA, 2006; JATO, 2001).

Para que um método analítico seja considerado confiável, é preciso utilizar uma curva de calibração linear (ZARBIELLI; MACEDO; MENDES, 2007). Os resultados da curva padrão do aciclovir estão representados na figura 2. O coeficiente de correlação (R – grau de associação entre

as amostras analisadas) obtido encontra-se próximo de 1, o que é indicativo de linearidade da técnica.

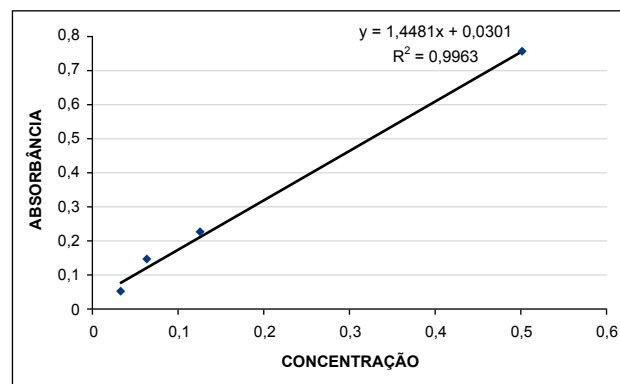


Figura 2. Curva de calibração padrão do aciclovir (mg/ml).

A curva de calibração do aciclovir foi utilizada como referência para os cálculos do doseamento e da dissolução das cápsulas de aciclovir.

## DISSOLUÇÃO

A monografia do aciclovir presente na Farmacopéia Brasileira (1988) especifica um limite mínimo de aceitação de 80% de dissolução do fármaco no meio, em um prazo de 45 minutos. A figura 3 ilustra os resultados de dissolução obtidos na análise do aciclovir em cápsulas.

Com base nos resultados encontrados no teste de dissolução, verificou-se que somente a farmácia D foi reprovada, pois a mesma apresentou apenas 68,73% de aciclovir dissolvido após os 45 minutos. As demais farmácias foram consideradas aprovadas por apresentarem mais de 80% de aciclovir dissolvido ao final da análise (45 minutos). Como a absorção do medicamento só

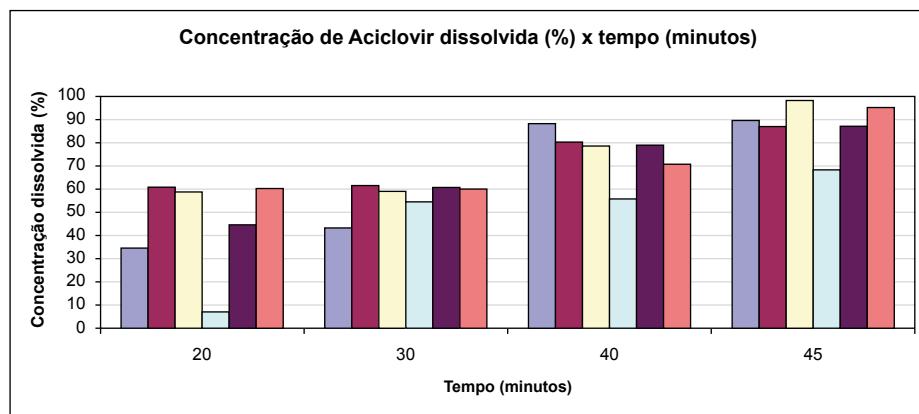


Figura 3. Concentração percentual de aciclovir dissolvida em função do tempo.

ocorre se o mesmo estiver dissolvido nos fluidos orgânicos, concentrações dissolvidas menores do que o mínimo exigido, podem comprometer a quantidade de fármaco absorvido e, conseqüentemente, o efeito farmacológico do mesmo (ZARBIELLI; MACEDO; MENDES, 2007). As concentrações de aciclovir dissolvidas no tempo zero não foram significativas e, por isso, as mesmas não foram incluídas na figura 3.

## CONCLUSÕES

Através dos resultados obtidos nas análises de rótulo, caracteres organolépticos, peso médio, desintegração, dissolução e doseamento, pode-se concluir que as farmácias ainda precisam aprimorar as boas práticas de manipulação, pois apesar de mostrarem resultados favoráveis em algumas análises, as mesmas não apresentaram bons resultados na técnica de doseamento (uma das mais importantes), já que somente uma das farmácias foi aprovada (farmácia B). Além disso, a farmácia D foi reprovada na dissolução, a farmácia B foi reprovada na determinação do peso médio de conteúdo e a farmácia F, na avaliação de características externas. Mesmo na análise de rótulo, que é bastante simples, irregularidades foram encontradas na maioria das farmácias. Com isso conclui-se que, mesmo com as novas exigências por parte da ANVISA, ainda são necessárias medidas para assegurar a qualidade do medicamento manipulado e garantir o uso das boas práticas de manipulação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, E.D. Doseamento do aciclovir por volumetria em meio não-aquoso. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v.23, n.2, 2002.
- AMARAL, M.P.H.; VILELA, M.A.P. *Controle de qualidade na farmácia de manipulação*. 1.ed. Juiz de Fora: UFJF, 2002.
- BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. RDC 67 de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 9 de outubro de 2007.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4.ed., parte II, 4º fascículo, 1988.
- MARTINELLI, H.K.; et al. Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopatia da cidade de Maringá, Estado do Paraná. *Acta Sci. Health Sci.*, Maringá, v. 27, n. 2, p. 137-143, 2005.
- MIOTTO, S.; ADAMS, A.I.H. Avaliação de cápsulas de Nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS). *Infarma*, Brasília, v.16, nº 1-2, p. 68-72, jan/fev, 2004.
- SANTORO, M.I.R.M. *Introdução ao controle de qualidade de medicamentos*. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- ZARBIELLI, M.G.; MACEDO, S.; MENDES, A.M.; Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim-RS. *Infarma*, Brasília, v.19, n 1-2, p.17-23, 2007.

# ANÁLISE DA QUALIDADE DOS MÊIS SILVESTRES E DE EUCALIPTO COMERCIALIZADOS NO RIO DE JANEIRO E DISTRITO FEDERAL

MICHELLE FERNANDES DA SILVEIRA<sup>1</sup>  
MELINA CAMPAGANO FARIAS<sup>2</sup>  
FÁBIO AGUIAR ALVES<sup>3</sup>

1. Bacharel em Farmácia, Universidade Estácio de Sá, Campus Rebouças, RJ.
2. Professor Doutor, Docente da disciplina de Bromatologia, Universidade Estácio de Sá, RJ.
3. Professor Doutor, Docente da disciplina de Bioquímica e Biologia Celular, Universidade Federal Fluminense, RJ.

Autor Responsável: M.F. Silveira.  
E-mail: [mifarlab@hotmail.com](mailto:mifarlab@hotmail.com)

## INTRODUÇÃO

O mel é considerado um produto com poder de adoçante natural, porém sua popularidade se deu em função da sua utilização na medicina tradicional, onde possui o papel de produto medicinal. As principais propriedades terapêuticas do mel são antimicrobianas, favorecendo a cicatrização de feridas, o tratamento de úlceras e de queimaduras. A variação do valor nutricional do mel pode interferir na sua propriedade medicinal (BANSAL & MEDHI & PANDHI, 2005). Seu alto preço no mercado leva à adulteração, que normalmente ocorre a partir do acréscimo de açúcares comerciais, de derivados de cana-de-açúcar e milho (ARAÚJO & SILVA & SOUSA, 2006).

O mel constitui-se de carboidratos maltose, sacarose (YONG, 2003), frutose, glicose, além de proteínas, vitaminas e minerais. Sendo assim, o mel é considerado uma boa fonte de carboidratos para atletas nos treinamentos de resistência (BANSAL & MEDHI & PANDHI, 2005).

Embora o mel apresente a propriedade de inibição ou destruição de microrganismos, alguns deles são resistentes à concentração de açúcar, acidez e sua atividade antimicrobiana, sendo importante para a indústria a detecção desses microrganismos (SNOWDON & CLIVER, 1995).

A fonte de contaminação por esses micróbios pode ser primária (pólen, trato digestivo de abelhas, poeira, ar, sujeira e flores) ou secundária (relacionada ao processo de fabricação do mel). Quanto às fontes primárias, não há como evitar a contaminação, por serem de origem natural, mas as fontes secundárias podem ser controladas pelas boas práticas de fabricação (SNOWDON & CLIVER, 1995).

As bactérias presentes no meio ambiente, e que provavelmente podem ser encontradas no mel, segundo Snowdon e Cliver (1995), são:

- *Actinobacter sp.*, *Bacillus sp.*, *Clostridium sp.*, *Pseudomonas sp.* – provenientes do solo.
- *Bacillus sp.*, *Clostridium sp.* e *Micrococcus sp.* – comuns no ar e na poeira.
- *Citrobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Erwinia sp.*, *Flavobacterium sp* encontrados em plantas e produtos vegetais.

Dentre os microrganismos provenientes da fonte secundária, tem-se o *Staphylococcus aureus* que, quando presente nos alimentos, constitui um indicativo de contaminação a partir das condições inadequadas de higiene e de manipulação (Siqueira, 1995).

Este trabalho tem o objetivo de analisar as características físico-químicas e microbiológicas das amostras de méis de floradas silvestres e de eucalipto comercializadas no Rio de Janeiro e Distrito Federal, bem como estabelecer sua qualidade, comparando os resultados obtidos com os determinados pela legislação vigente.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Coleta do material

Foram utilizadas quatro amostras de mel, da mesma marca, das diferentes floradas de eucalipto e silvestre, adquiridas no estado do Rio de Janeiro; e obtidas no Distrito Federal. Todas foram escolhidas aleatoriamente, adquiridas nos meses de março e abril de 2008, e com prazo de validade até março de 2010.

O procedimento experimental foi realizado no laboratório de bromatologia e de microbiologia da Universidade Estácio de Sá, situado no campus Rebouças.

### Análises Físico-químicas

Para a avaliação das características físico-químicas do mel, foram determinados: umidade (Refratômetro) de acordo com Andrade (2006); acidez, glicídios redutores, glicídios não-redutores, fermentos diastásicos, reação de Lund, reação Fiehe e reação de Lugol, conforme as Normas do Instituto Adolfo Lutz (1985).

### Análise microbiológica

Para a análise microbiológica do mel foi realizada a pesquisa de *Staphylococcus aureus*, proveniente da fonte de contaminação secundária. Embora outros microorganismos possam ser encontrados no mel.

Os seguintes procedimentos foram executados para a avaliação da qualidade microbiológica das amostras de mel:

– Homogeneização e diluição 1:10 da amostra de mel

Foram retirados, assepticamente, 25 g de cada amostra de mel e colocados em homogeneizadores esterilizados. Logo após, foram adicionados 225 mL de solução salina estéril, e finalmente, realizou-se a homogeneização manual (SIQUEIRA, 1995).

– Meio ágar-sangue

Amostras de mel, homogeneizadas e diluídas (SIQUEIRA, 1995), foram aplicadas nas placas de ágar-sangue individuais, com auxílio de swabs. Este foi deslizado na superfície do ágar-sangue, a fim de espalhar uniformemente a amostra, sem que houvesse rompimento do ágar. As placas foram incubadas a 37°C, por 24 horas na estufa. Após a incubação, verificou-se a presença ou ausência de crescimento de microrganismos (MURRAY *et al.*, 2005).

– Meio ágar-sal-manitol

Com o advento do surgimento microbiano deve-se transferir as colônias para as placas de ágar-sal-manitol, por meio da alça de platina flambada no bico de Bunsen, submetendo à incubação a 37°C por 24 horas, na estufa, para a constatação do crescimento de bactérias que levam a fermentação do manitol e formação da coloração amarela, indicando a presença de microrganismos que possuam elevada tolerância ao NaCl, como o *S. aureus* (SIQUEIRA, 1995).

– Prova de coagulase na lâmina

Em caso de crescimento de *Staphylococcus aureus* no meio ágar-sangue, deve ser realizada a prova de coagulase, adicionando-se 0,3 mL do soro normal de coelho, diluído em solução salina na lâmina; em seguida, 0,1 mL do inóculo desenvolvido em meio de cultura. Utiliza-se esta prova para verificar a capacidade de certos microrganismos coagularem o plasma (SIQUEIRA, 1995 & MURRAY *et al.*, 2005).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

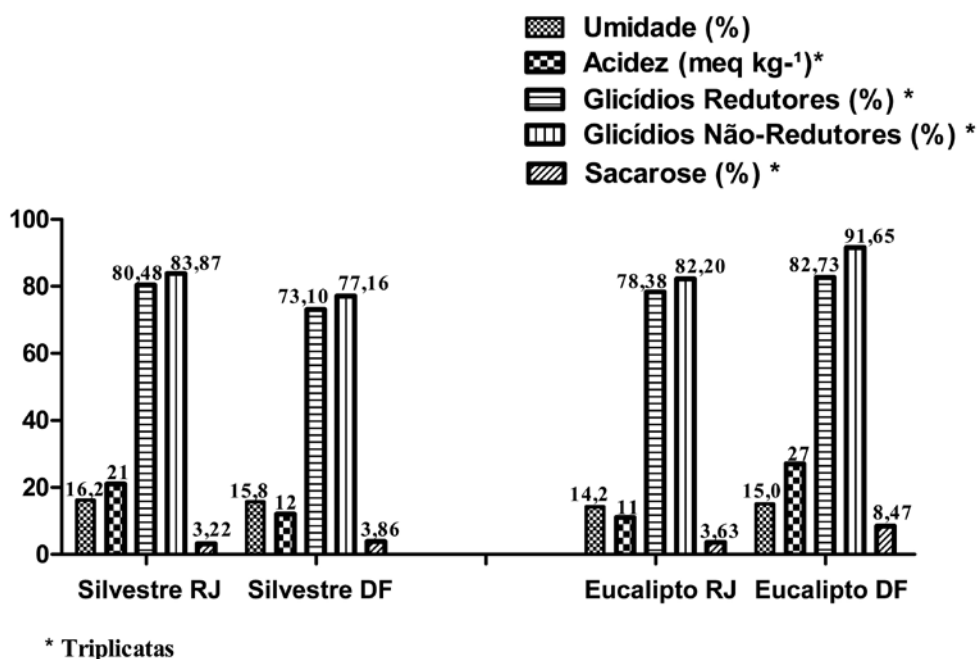


Figura 1. Valores médios de umidade (%), de acidez (meq kg<sup>-1</sup>), glicídios redutores (%), de glicídios não-redutores (%) e de sacarose (%) das amostras de méis de flores silvestres e de eucalipto comercializadas no Estado do Rio de Janeiro e Distrito Federal.

## Umidade

O teor de umidade é um parâmetro que permite avaliar o grau de maturação, pois seu valor é reduzido durante esse processo, resultando a hidrólise da sacarose em meio acidificado da própria colméia, e conseqüentemente gerando a mistura de glicose e frutose. Fraudes por adição de água e produtos açucarados também podem influenciar na umidade (ANDRADE, 2006).

Segundo Moreira & Maria (2000), o aumento do teor da umidade pela precipitação de glicose possibilita o desenvolvimento de leveduras osmofílicas no mel, promovendo a fermentação do produto.

A umidade, em relação às quatro amostras de méis analisadas, variou de 14,2 a 16,8%. Na Figura 1, observou-se que todas as amostras apresentaram teor de umidade dentro do limite permitido na norma vigente (BRASIL, 2000), que é no máximo de 20%.

Pfaltzgarff *et al.* (2005), analisando as amostras de méis de diferentes floradas comercializadas na região da Leopoldina, observaram uma variação de 18,00 a 19,33% de umidade em méis de florada silvestre e de 16,40 a 17,70 para méis de florada de eucalipto.

No Estado do Piauí, Silva *et al.* (2004) observaram uma variação de 17,6 a 19,7% de umidade. Segundo os autores, esses valores estão abaixo do limite estabelecido pela norma vigente.

Leal *et al.* (2001) verificaram que 72% das amostras de méis da Bahia estavam acima do máximo permitido pela legislação brasileira, e que provavelmente isso se deve ao processo inadequado para a retirada "do mel verde" ou adição de água no produto.

## Acidez

A quantidade de acidez encontrada nas quatro amostras de méis variou de 11 a 27 meq kg<sup>-1</sup> (Figura 1). No presente estudo, pôde-se observar que todos os resultados de acidez estão abaixo do valor máximo (50 meq kg<sup>-1</sup>) estabelecido pela legislação vigente (BRASIL, 2000).

Araújo (2006) constataram que uma das amostras de méis comercializadas na cidade de Crato em Ceará apresentou o valor de 59,80 meq kg<sup>-1</sup>, excedendo o valor máximo permitido pela norma vigente.

No Estado do Piauí, Silva *et al.* (2004) registraram valor médio para acidez de 31,03 meq kg<sup>-1</sup> em méis de florada silvestre.

## Glicídios Redutores

A reação de Felhing é um teste qualitativo utilizado para demonstrar a presença de açúcares redutores, que se baseia na oxidação do carbono anomérico do glicídio, a partir da redução do íon de cobre (da solução de Felhing em meio alcalino) a óxido cuproso, formando um precipitado vermelho (LEHNINGHER, 2002).

Segundo Costa (2002) as técnicas admitem a dosagem dos açúcares redutores (monossacarídeos) em conjunto (64 a 69%) e da sacarose depois da hidrólise desta (3% no máximo).

A solução de Felhing foi padronizada utilizando-se uma solução de glicose a 500mg%. A partir disso, calculou-se o fator de correção equivalente a 0,03325 g de glicose para 10 mL de Felhing A e B titulados com 6,5 mL de solução de glicose, para ser usado como parâmetro nas análises das amostras em questão.

A legislação brasileira estabelece um mínimo de 65% de açúcares redutores e, dessa forma, todos os valores se encontraram dentro dos padrões exigidos pela norma vigente (BRASIL, 2000).

Segundo Araújo *et al.* (2006), analisando as amostras de mel do município de Crato, localizado no sul de Ceará, obtiveram uma faixa de variação de 59,38 a 76,45% de glicídios redutores; visto que os autores não mencionaram a origem floral das amostras.

Essa variação também foi verificada no presente trabalho, confirmando que os teores de glicídios redutores nos méis se diferenciam dentro da mesma região.

O trabalho desenvolvido por Komatsu *et al.* (2001) revelou que as amostras de méis silvestres e de eucalipto produzidos no Estado de São Paulo apresentaram valores médios de açúcares redutores entre 72,6 e 72,3%. Esses valores diferem dos resultados obtidos no atual estudo, que encontrou como teor de açúcares redutores para mel de florada silvestre 80,48% e, para mel de florada eucalipto, 78,38%, apesar de ambos os estudos trabalharem com méis de região semi-árida e clima semelhante.

De acordo com a Figura 1, o mel de florada eucalipto do Distrito Federal apresentou o teor mais elevado de açúcares redutores, que foi de 82,73%.

## Glicídios não-redutores e sacarose

Os glicídios não-redutores conhecidos como polissacarídeos (maltose e lactose) possuem a característica de sofrerem hidrólise da ligação glicosídica em meio ácido, promovendo a liberação dos monossacarídeos, que apresentam a capacidade de se oxidarem na presença de agentes oxidantes (como íons cúprico e íons férrico) em meio alcalino (LEHNINGHER, 2002).

Houve um ajuste no método para determinação dos glicídios não redutores descrito nas Normas do Instituto Adolfo Lutz, apenas em termos de quantidade, pois foram utilizados 10 mL da solução de mel 2% preparada durante a análise dos glicídios redutores, não se alterando a essência do experimento.

De acordo com a Figura 1, os valores encontrados de sacarose nas amostras de méis analisadas variaram de



3,22 a 8,47%. Dentre os resultados obtidos, apenas o mel de florada eucalipto do Distrito Federal excedeu o valor máximo de sacarose (6%) permitido pela legislação vigente (BRASIL, 2000), indicando uma possível adulteração.

Algumas adulterações são realizadas através da adição de açúcares comerciais como glicose comercial, solução ou xarope de sacarose, melado e solução de sacarose. Sendo mais comumente utilizada, a adulteração obtida do caldo de cana-de-açúcar “apurado” para engrossar (ROSSI, 1999).

Araújo *et al.* (2006), analisando os méis da região de Crato localizado no Ceará constataram uma das amostras com teor elevado de sacarose (14,84%).

Por outro lado, Komatsu *et al.* (2001), analisando as amostras de méis de flores silvestres e de eucalipto do Estado de São Paulo, verificaram 2,4% de sacarose.

No presente estudo, os resultados obtidos mostraram que não houve grande diferença nos teores de sacarose para as amostras de méis de floradas de eucalipto e silvestres do Estado do Rio de Janeiro, conforme a Figura 1.

Maimon (2005) constatou uma variação de 4,56 a 9,31% de sacarose para amostras de méis do Estado do Rio de Janeiro, e os resultados analisados apontaram que uma das amostras apresentou teor de sacarose fora dos padrões exigidos pela legislação vigente.

### Fermentos diastásicos

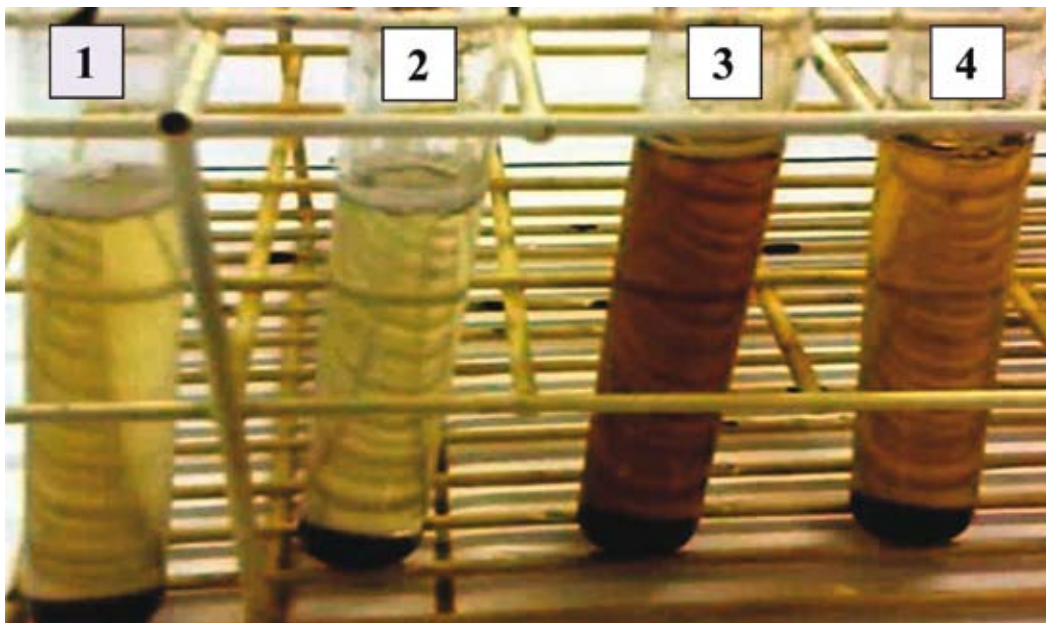
Em relação aos resultados do teste de fermentos diastásicos, observou-se que os quatro tipos de méis apresentaram coloração de castanho esverdeado a marrom (Figura 2). Segundo Andrade (2006) essa faixa de coloração confirma a presença de enzimas diastásicas, componente natural do mel, que promove a hidrólise do amido.

A coloração castanho esverdeado revelou que o Lugol reagiu com dextrina, promovendo a hidrólise parcial do amido, já a coloração marrom confirmou que não houve reação, resultando a hidrólise total do amido. Na ausência de fermentos diastásicos (mel adulterado ou superaquecido) deverá aparecer uma coloração azul, indicando que o lugol reagiu com o amido (ANDRADE, 2006).

Maimon (2005), analisando amostras de méis em embalagens de vidro e plástico do município do Rio de Janeiro, constatou que alguns deles apresentaram coloração castanho escuro e verde oliva e outros não tiveram mudança de coloração.

### Reação de Lugol

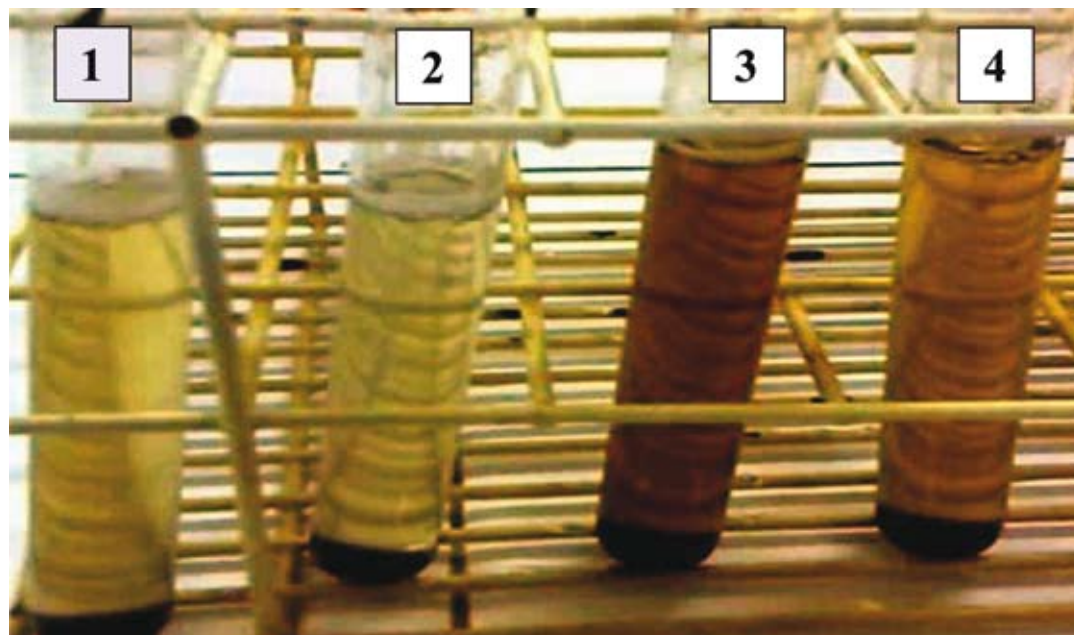
Os resultados encontrados na prova de Lugol foram os mesmos que os determinados na análise de fermentos diastásicos, visto que, segundo Andrade (2006), tanto a prova de fermentos diastásicos como a de Lugol permitem verificar se o Lugol (solução de iodo/iodeto de potássio) reage com amido, formando um complexo de coloração azulada.



- nº 1 – Amostra de florada silvestre do Rio de Janeiro
- nº 2 – Amostra de florada eucalipto do Rio de Janeiro
- nº 3 – Amostra de florada silvestre do Distrito Federal
- nº 4 – Amostra de florada eucalipto do Distrito Federal

Figura 2. Resultado da análise de fermentos diastásicos das amostras de méis comercializadas no Rio de Janeiro e Distrito Federal.





- nº 1 – Amostra de florada silvestre do Rio de Janeiro  
 nº 2 – Amostra de florada eucalipto do Rio de Janeiro  
 nº 3 – Amostra de florada silvestre do Distrito Federal  
 nº 4 – Amostra de florada eucalipto do Distrito Federal

Figura 3. Resultado da prova de Lugol das amostras de méis comercializadas no Rio de Janeiro e Distrito Federal.

De acordo com os dados da Figura 2, todas as amostras apresentaram resultados negativos na reação de Lugol. Segundo o Instituto Adolfo Lutz (1985) a prova de Lugol positiva gera uma solução com a cor de vermelho-tijolo a azul, que é um indicativo da presença de glicose comercial.

Em méis do município do Rio de Janeiro, Maimon (2005), na análise de dextrina e amido, observou que não houve aparecimento de coloração azul e vermelha. Para a autora, os resultados indicaram que não houve adulteração de viscosidade.

#### Reação de Lund

Na reação de Lund, todas as amostras analisadas apresentaram resultado positivo (1mL), observado na Tabela 1.

Estes resultados indicam a presença de albuminóide, um precipitado, componente do mel natural Segundo (Paixão, 1996), A legislação brasileira estabelece que os valores de albuminóides em amostras de méis devem estar na faixa de 0,6 a 3,0 mL (Brasil, 2000). Maimon (2005) obteve uma variação de 2,0 a 4,0 mL para os méis em embalagem de vidro, enquanto os méis em embalagem de plástico tiveram uma variação de 2,0 a 3,5 mL.

#### Reação de Fiehe

De acordo com o Instituto Adolfo Lutz (1985), a reação de Fiehe é um teste qualitativo que permite detectar a presença de açúcares invertidos, mostrando indícios de fraude em mel.

Tabela 1. Resultado da reação de Lund das amostras de méis comercializadas no Rio de Janeiro e Distrito Federal.

Amostras	Florada	Localidade	Resultado
1	Silvestre	Rio de Janeiro	positivo
2	Eucalipto	Rio de Janeiro	positivo
3	Silvestre	Distrito Federal	positivo
4	Eucalipto	Distrito Federal	positivo

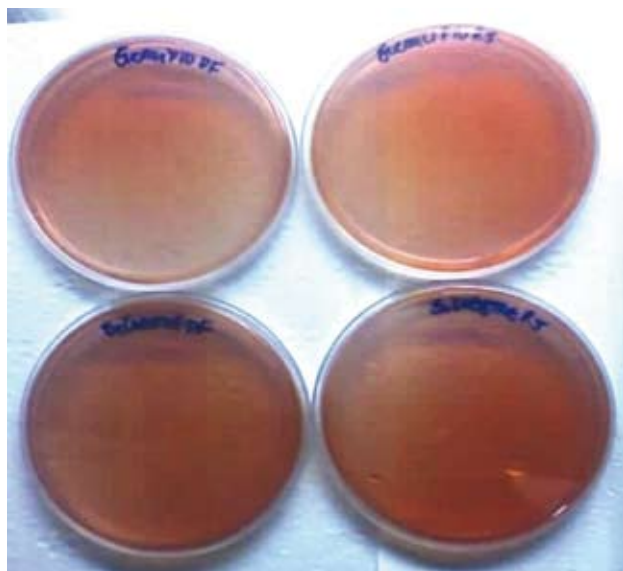


**Figura 4.** Resultados negativos da reação de Fiehe, apresentados pelas amostras de méis comercializadas no Rio de Janeiro e Distrito Federal.

No presente trabalho verificou-se resultados negativos para todas as mostradas analisadas através da reação de Fiehe (Figura 4).

Na reação positiva, o hidroximetilfurfural formado pelo aquecimento (composto orgânico facilmente extraído com o éter) reage com a resorcina clorídrica levando o aparecimento da coloração vermelha (ANDRADE, 2006). De acordo o Instituto Adolfo Lutz (1985), a prova positiva indica a presença de glicose comercial ou de mel superaquecido. Das 54 amostras de méis comercializadas na Bahia, cerca de 27 amostras apresentaram resultado positivo na prova de Fiehe (Leal *et al.*, 2001).

### Análise Microbiológica



**Figura 5.** Amostra de mel de floradas silvestres e de eucalipto incubadas em meio de ágar-sangue.

Como observado na Figura 5, não foi verificada a presença de *S. aureus* em nenhuma das amostras analisadas.

Segundo Yong (2003), a acidez do mel influencia na sua estabilidade, de modo a evitar a proliferação de microrganismos. De acordo com Bansal & Medhi & Panhi (2005), o pH favorável à proliferação de bactérias está em torno de 4 – 4,5, já que o mel atingindo uma média de 3,0

de pH, não suporta o crescimento de bactérias. Embora o teste de pH não tenha sido realizado nesse estudo, ele é considerado um outro instrumento para determinar a qualidade do produto.

Há práticas de controle da proliferação de microrganismos nos produtos embalados, como: evitar a presença de água (que causa a diluição dos açúcares) e ar, manipular e armazenar adequadamente o produto e adotar práticas sanitárias (como, por exemplo, lavagem de mãos, evitar tossir, etc.) e submeter os produtos a tratamento térmico (SNOWDON & CLIVER, 1995).

### CONCLUSÃO

Sendo o mel considerado um produto medicinal, seu alto preço no mercado contribuiu para uma possível adulteração, deixando uma enorme preocupação com a sua qualidade.

Dos parâmetros físico-químicos recomendados pela legislação brasileira para a sua comercialização, os méis analisados encontraram-se dentro das especificações, com exceção do parâmetro da sacarose, já que a amostra de mel de florada de eucalipto do Distrito Federal apresentou-se fora dos padrões estabelecidos. Isto demonstrou que há necessidade de uma vigilância mais rigorosa da qualidade dos méis comercializados no Distrito Federal.

Todas as amostras de méis apresentaram boa qualidade microbiológica, visto que não ocorreu a presença de *Staphylococcus aureus*, em nenhuma delas.

A análise microbiológica do mel é um elemento determinante para verificar as práticas sanitárias de processamento do produto. Desta forma, estes resultados indicam que os méis analisados foram produzidos em condições higiênico-sanitárias adequadas.

### AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Melina Campagnaro Farias e co-orientador, Prof Fábio Águiar Alves, pela amizade, confiança, carinho e ensinamentos durante a realização do presente trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, É. C. de. Análise de alimentos: uma visão química da nutrição. São Paulo: Livraria Varela, 2006. 238 p.
- ARAÚJO, D. R. de; SILVA, R. H. D. da; SOUSA, J. S. dos. Avaliação da qualidade físico-química do mel comercializado na cidade de Crato, CE. Revista Biologia e Ciências da Terra, Crato, v. 6, n. 1, p.51-55, 2006. Semestral. Disponível em: <http://redalyc.uaemex.mx/src/Inicio/IndArtRev.jsp?iCveNumRev=2240&iCveEntRev=500-29k>. Acesso em: 22 fev. 2008.
- BANSAL V.; MEDHI, B.; PANDHI, P. Honey: A remedy rediscovery and therapeutic utility. Kathmandu University Medical Journal, Kathmandu, v., n., p. 305-309. 01 fev. 2005. Disponível em: <http://www.kumj.com.np/site/index.php?journal=kumjournal&page=article&op=viewDownloadInterstitial&p>. Acesso em: 28 fev. 2008.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa, nº 11, de 20 de outubro de 2000. Regulamento técnico de identidade e qualidade do mel. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Poder Executivo, Brasília, DF, 23 outubro de 2000.
- COSTA, A. F. Farmacognosia. 5. Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002. v.2.
- INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Métodos químicos e físicos para análise de alimentos. 3. Ed. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 1985. v.1
- KOMATSU et al. Análises físico-químicas de amostras de méis de flores silvestres, de eucalipto e de laranjeira produzidos por *Apis mellifera* L., 1978 (Hymenoptera, Apidae) no Estado de São Paulo. Ciência e Tecnologia de Alimentos, Campinas, v. 22, n. 2, p.1-9, 21 nov. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 26 maio. 2008.
- LEAL et al. Aspecto físico-químico do mel de abelhas comercializado no município de Salvador-Bahia. Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal, Bahia, n1,v1, p.14-8, 2001. Disponível em: <http://www.rbspa.ufba.br/viewarticle.php?id=36>. Acesso em: 14 maio 2008.
- LEHNINGER, A. L. Princípios. In: LEHNINGER, Albert Lest. Lehninger Princípios de Bioquímica. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. Cap. 9, p. 231.
- MAIMON, C. W. Análise de amostras de mel de abelhas (*Apis mellifera*) comercializadas no município do Rio de Janeiro. 2005. 77 f. Trabalho Monográfico (Graduação) – Curso de Farmácia, Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, 2005.
- MOREIRA, R. F. A.; MARIA, C. A. B. de. Aspecto físico-químico de méis produzidos no Estado de Piauí para diferentes floradas. Química Nova, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p.516-525, 31 out. 2000. Disponível em: <http://quimicanova.sbq.org.br>. Acesso em: 20 mar. 2008.
- MURRAY, P. R. et al. **Manual of clinical microbiology**. 7. ed. Washington: Ellen Jo Barron, 2005.
- PAIXÃO, V. C. O mel: Produção, tecnologia, comercialização. 2. ed. Lisboa: Clássica, 1996, p. 59-97.
- PFALTZGRAFF et al. Determinação do pH, teor de minerais, sólidos insolúveis e umidade de méis comercializados na região da Leopoldina, Rio de Janeiro. 2005 Disponível em: [http://www.unisuam.edu.br/2\\_semana\\_pesquisa/index.php](http://www.unisuam.edu.br/2_semana_pesquisa/index.php). Acesso em: 26 maio 2008.
- ROSSI et al. Análise da adulteração de méis por açúcares comerciais utilizando-se a composição isotópica de carbono. Ciência e Tecnologia de Alimentos, Campinas, v. 22, n.2, p.1-13, 28 jun. 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 01 jun. 2008.
- SILVA et al. Aspecto físico-químico de méis produzidos no Estado de Piauí para diferentes floradas. Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental, Campina Grande, v. 2/3, n. 8, p.260-265, 07 jul. 2004. Disponível em: <http://www.agriambi.com.br>. Acesso em: 14 mar. 2008.
- SIQUEIRA, R. S. de. **Manual de microbiologia de alimentos**. Rio de Janeiro: Embrapa-spi, 1995.
- SNOWDON, J. A.; CLIVER, D. O. Microorganisms in honey. International Journal of Food Microbiology, California, v. 31, p. 1-26. 28 nov. 1995. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com>. Acesso em: 04 mar. 2008.
- YONG, J. Solubility of Glucose Monohydrate in Honey. 2003. 47 f. Thesis (Bachelor of Engineering) – Chemical Engineering, Department of Chemical Engineering, The University of Queensland, Queensland, 2003. Disponível em: [www.cheque.uq.edu.au/ugrad/theses/2003/pdf/CHEE4007/40171531/40171531.pdf](http://www.cheque.uq.edu.au/ugrad/theses/2003/pdf/CHEE4007/40171531/40171531.pdf). Acesso em: 01 mar. 2007.