



Revista Eletrônica de

FARMÁCIA

Electronic Journal of Pharmacy

Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Goiás



FF - UFG
1945 - 2015

GOIÂNIA - GO

REF:

Publicação da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Goiás

Volume XII/4 2015 REF - ISS 1808 - 0804

<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index>



Revista Eletrônica de

FARMÁCIA

Electronic Journal of Pharmacy

Volume XII, n. 4, 2015

REF – ISSN 1808 – 0804

<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE FARMÁCIA

Reitor

Orlando Afonso Valle do Amaral

Direção

Maria Teresa Freitas Bara
Telma Alves Garcia

Vice-Reitor

Manoel Rodrigues Chaves

REVISTA ELETRÔNICA DE FARMÁCIA

Pró-Reitor de Pós-Graduação

José Alexandre Felizola Diniz Filho

Editor

Flávio Marques Lopes

Diretor do CEGRAF/UFG

Antonio Corbacho Quintela

Diretoria Executiva

Flávio Marques Lopes
Virgínia Farias Alves

EDITORES ASSOCIADOS

Marcela Jiron, Universidad de Chile, Chile
Francisca Cléa Florenço de Sousa, Universidade Federal do Ceará
Marta Maria de França Fonteles, Universidade Federal do Ceará
Silvana Nair Leite, Universidade Federal de Santa Catarina
Valdes Roberto Bollela, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Ester Massae Okamoto Dalla Costa, Universidade Estadual de Londrina
Silvania Maria Mendes Vasconcelos, Universidade Federal do Ceará
Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal, Universidade Federal do Ceará
Jacqueline Costa Teixeira Caramori, Universidade Estadual Paulista - UNESP
Divaldo Pereira de Lyra Jr, Universidade Federal de Sergipe, Brasil
André de Oliveira Baldoni, Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ), Brasil
Oswaldo Freitas, USP, Brasil
Valdir Cechinel Filho, UNIVALI, Brasil

CORPO EDITORIAL CIENTÍFICO

Ieda Maria Barbosa Aleluia, Escola Bahiana De Medicina E Saúde Pública, Brasil
Nicolina Silvana Romano-Lieber, Faculdade De Saúde Pública - USP
Rosuita Fratarji Bonito, Universidade Federal De Uberlândia
Rafael Linden, Universidade Feevale
Luciano De Oliveira Siqueira, Universidade De Passo Fundo
Cristiane - Barelli, Universidade De Passo Fundo, Brasil
Camilo Molino Guidoni, State University Of Londrina, Brasil
Denis De Melo Soares, Universidade Federal Da Bahia, Brasil
Gilberto M. S. Silva, Fiocruz, Brasil
Danielle Macêdo Gaspar, Universidade Federal Do Ceará
Nirla Rodrigues Romero, Universidade Federal Do Ceará
Mirian Parente Monteiro, Universidade Federal Do Ceará
Wellington Barros Da Silva, Universidade Federal De Sergipe
Selma Rodrigues De Castilho, Universidade Federal Fluminense

AVALIADORES

Julierme Silva, Universidade Federal de Goiás
Monique de Brito, Universidade Federal Fluminense
Cristiane dos Santos Giubert, Universidade Federal do Espírito Santo
Robson Roney Bernardo, Universidade Federal do Rio de Janeiro
Júlio Cezar Merlin

ASSESSORIA CIENTÍFICA

Ester Massae Okamoto Dalla Costa, Universidade Estadual de Londrina
Paulo Sergio Dourado Arrais, Universidade Federal do Ceará
Harnoldo Colares Coelho, Universidade de São Paulo

SECRETÁRIO EXECUTIVO

Valdir Souza Jorge, Universidade Federal de Goiás (UFG)

ESTAGIÁRIOS

Gabriela Guimarães Bessa, Universidade Federal de Goiás (UFG)
Jânio Barbosa Pereira Júnior, Universidade Federal de Goiás (UFG)

REVISÃO

Português
Camila Di Assis
Janaynne C. do Amaral

Inglês
Natália Rocha

Espanhol
Bruna Mundim Tavares
Fabiene Riány Azevedo Batista

PROJETO GRÁFICO

Igor Oliveira Augstroze Aguiar

EDITORACÃO

Igor Oliveira Augstroze Aguiar
Lucas Lopes de Souza

PADRONIZAÇÃO EDITORIAL

Divisão de Periódicos – CEGRAF/UFG

APOIO ESPECIAL

Programa de Apoio às Publicações Periódicas Científicas da UFG

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

Seção de Normalização CEGRAF/ UFG

R454	Revista Eletrônica de Farmácia [Recurso eletrônico] = Electronic Journal of Pharmacy. v. 12, n. 4 (2015) -. Goiânia : UFG, 2015. Trimestral Disponível em: < http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index >. ISSN: 1808-0804 1. Revista Eletrônica de Farmácia. 2. Universidade Federal de Goiás. 3. Faculdade de Farmácia. I. Título. CDU 615.12
------	--

Catálogo na fonte: Carminda de Aguiar Pereira CRB12974 e Natalia Rocha CRB1 3054

INDEXADA EM:

Directorio de Publicaciones Científicas Seriadadas de America Latina (LATINDEX)
Directory of Open Journal System (Doaj)
Biblioteca do Centro Universitário da Grande Dourados
EBSCOhost Online Research Databases
Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD)

CONTATO

Revista Eletrônica de Farmácia, Faculdade de Farmácia
Rua 240, esquina com 5ª Avenida s/n Setor Leste Universitário
CEP: 74605-170 Goiânia/Goiás - Brasil.
Telefone: (62) 3209 6452

SUMÁRIO

QUANTIFICAÇÃO DE β -SITOSTEROL LIVRE E DE FITOESTERÓIS TOTAIS NO ÓLEO DE DIPTERYXALATAVOGEL (BARU).....	7
ESTUDO COMPARATIVO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE AMOSTRAS DE PAPAÍNA COMERCIALIZADAS POR EMPRESAS FORNECEDORAS DE INSUMOS FARMACÊUTICOS DO ESTADO DE SÃO PAULO.....	24
INTOXICAÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: PERFIL LOCAL DE SUBNOTIFICAÇÃO AOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE.....	32
PLANEJAMENTO ESTRATÉGICO SITUACIONAL APLICADO À ATENÇÃO FARMACÊUTICA: EXPERIÊNCIAS E POSSIBILIDADES.....	45
MONITORAMENTO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLONAZEPAM DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA ESTADUAL DE SÃO PAULO E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA O SUCESSO TERAPÊUTICO.....	57
AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DE ÁGUA MINERAL COMERCIALIZADA NO MUNICÍPIO DE ITABUNA-BAHIA.....	65
SERVIÇO DE DISPENSAÇÃO: APRESENTAÇÃO DE MODELO ESTRUTURADO EM UMA FARMÁCIA UNIVERSITÁRIA.....	73
PESQUISA DE LISTERIA MONOCYTOGENES EM QUEIJO MUÇARELA FATIADO COMERCIALIZADO EM ESTABELECIMENTOS VAREJISTAS NA CIDADE DE GOIÂNIA, GO.....	87
OS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE 2 SÃO ALTERNATIVAS VIÁVEIS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2?.....	93

SUMMARY

QUANTIFICATION OF FREE β -SITOSTEROL AND TOTALS PHYTOSTEROLS IN THE OIL OF DIPTERYX ALATA VOGEL (BARU).....	7
COMPARATIVE STUDY TO EVALUATE THE QUALITY OF PAPAIN SOLD BY SUPPLIERS OF PHARMACEUTICAL RAW MATERIALS LOCATED IN THE STATE OF SÃO PAULO.....	24
POISONING AND ADVERSE DRUG REACTIONS: LOCAL PROFILE OF UNDERREPORTING CASES TO HEALTH INFORMATION SYSTEMS.....	32
STRATEGIC PLANNING SITUATIONAL APPLIED TO PHARMACEUTICAL CARE: EXPERIENCES AND POSSIBILITIES.....	45
QUALITY MONITORING OF CLONAZEPAM TABLETS DISTRIBUTED THROUGH THE SÃO PAULO STATE PUBLIC NETWORK AND ITS CONTRIBUTION TO THE THERAPEUTIC SUCCESS.....	57
MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF MINERAL WATER MARKETED IN THE MUNICIPALITY OF ITABUNA-BAHIA.....	65
DISPENSING SERVICE: PRESENTATION OF A STRUCTURED MODEL IN AN UNIVERSITY PHARMACY.....	73
RESEARCH FOR LISTERIA MONOCYTOGENES IN SLICED MOZZARELLA CHEESE SOLD AT RETAIL MARKETS IN GOIÂNIA, GO.....	87
THE INHIBITORS OF THE SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTADOR 2 ARE VIABLE ALTERNATIVES IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 2?.....	93

RESUMEN

CUANTIFICACIÓN DE β -SITOSTEROL LIBRE Y FITOESTEROLES TOTALES EN EL ACEITE DE DIPTERYX ALATA VOGEL (BARU).....	7
ESTUDIO COMPARATIVO DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE MUESTRAS DE PAPAÍNA COMERCIALIZADA POR EMPRESAS DE PROVEEDORES DE INSUMOS FARMACÉUTICOS DEL ESTADO DE SÃO PAULO.....	24
INTOXICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: PERFIL LOCAL DE SUBNOTIFICACIÓN A LOS SISTEMAS DE INFORMACIÓN EN SALUD.....	32
PLANIFICACIÓN ESTRATÉGICA SITUACIONAL APLICADA A LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA: EXPERIENCIAS Y POSIBILIDADES.....	45
MONITORIZACIÓN DE LA CALIDAD DE COMPRIMIDOS DE CLONAZEPAM DISTRIBUIDOS EN LA RED PÚBLICA ESTATAL DE SÃO PAULO Y SU CONTRIBUCIÓN AL ÉXITO TERAPÉUTICO.....	57
EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA DE AGUA MINERAL COMERCIALIZADA EN EL MUNICIPIO DE ITABUNA-BAHIA.....	65
SERVICIO DE DISPENSACIÓN: PRESENTACIÓN DE UN MODELO ESTRUCTURADO EN UNA FARMACIA DE UNIVERSITARIA.....	73
INVESTIGACIÓN DE LISTERIA MONOCYTOGENES EN QUESO EN LONCHAS VENDE EN LAS TIENDAS MINORISTAS EN GOIÂNIA, GO.....	87
¿LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTER DE SODIO Y DE GLUCOSA 2 SON ALTERNATIVAS VIABLES EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2?.....	93

QUANTIFICAÇÃO DE β -SITOSTEROL LIVRE E DE FITOESTERÓIS TOTAIS NO ÓLEO DE DIPTERYXALATAVOGEL (BARU)

Fernanda Garrote Marques*, Jerônimo Raimundo Oliveira Neto,
Luiz Carlos Cunha, Maria Teresa Freitas Bara
Universidade Federal de Goiás
*E-mail: fernandagmf11@gmail.com

Submetido em: 01/06/2015

Aceito em: 03/11/2015

Publicado em: 30/09/2015

Resumo

O baru (*Dipteryx alata* Vog. Família Fabaceae) é uma planta típica do Cerrado cujo óleo extraído das sementes é usado popularmente como antirreumático e regulador da menstruação. O interesse em avaliar fitoesteróis em óleos vegetais deve-se a sua aplicação na prevenção de dislipidemias, de doenças cardiovasculares e à sua atividade na proteção contra tumores estimulados por estrogênio. O presente trabalho teve como objetivo contribuir com o conhecimento químico da espécie, de modo particular, em relação ao conteúdo em fitoesteróis livres e totais. Foi necessário desenvolver e validar um método analítico por CG-EM para a quantificação do β -sitosterol livre no óleo de baru. A concentração dos demais fitoesteróis foi estimada utilizando suas áreas relativas no cromatograma. Para quantificar os fitoesteróis totais foi realizada uma saponificação branda do óleo, à temperatura ambiente, a fim de hidrolisar a ligação de esterificação e os fitoesteróis liberados serem então quantificados. A concentração de fitoesteróis totais foi de 1464,41 mg/kg e foram identificados campesterol, estigmasterol e β -sitosterol. A concentração de fitoesteróis livres foi de 1195,49 mg/kg. β -sitosterol foi o composto majoritário, encontrado sob ambas as formas. Os fitoesteróis identificados nas sementes de baru permitem sugerir uma correlação com a atividade biológica verificada no seu uso popular.

Palavras-chave: Cerrado, cromatografia gasosa, fitoesteróis, estudo de validação.

Quantification of Free β -Sitosterol and Totals Phytosterols in the Oil of *Dipteryx Alata Vogel* (BARU)

Abstract

The baru (*Dipteryx alata* Vog. Fabaceae family) is a typical plant from Brazilian cerrado whose oil extracted from the seeds is popularly used as antirheumatic and regulator of the menstruation cycle. The interest in evaluating phytosterols in vegetable oils is due to its application in the prevention of dyslipidemia, cardiovascular diseases and its protective activity against tumors stimulated by estrogen. This study aimed to contribute to the chemical knowledge of the species, in particular, the relation of the content of free and total phytosterols. It was necessary to develop and validate an analytical method by GC-MS to quantify free β -sitosterol in the baru oil. The concentration of other phytosterols was estimated using their relative areas in the chromatogram. To quantify the total phytosterols was performed a mild saponification of the oil, at room temperature in order to hydrolyze the binding of esterification and the released phytosterols are then quantified. The total concentration of phytosterols was 1464.41 mg/kg and it was identified campesterol, stigmasterol and β -sitosterol. The concentration of free phytosterols was 1195.49 mg/kg. β -sitosterol was the major compound, found in both forms. Phytosterols identified in baru seeds allows to suggest a correlation with the biological activity observed in its popular use.

Keywords: Cerrado, gas chromatography, phytosterols, validation studies.

Cuantificación de β -Sitosterol Libre y Fitoesteroles Totales en el Aceite de *Dipteryx alata vogel* (BARU)

Resumen

El Barú (*Dipteryx alata* Vog. Familia Fabaceae) es una planta típica del cerrado brasileño cuyo aceite extraído de las semillas de la planta, las cuales se utilizan en la población como antirreumático y regulador de la menstruación. El interés en la evaluación de los fitosteroles en los aceites vegetales es debido a sus aplicaciones en la prevención de las dislipidemias, enfermedades cardiovasculares y sus actividades protectoras contra los tumores estimulados por los estrógenos. La investigación tuvo como objetivo contribuir con el conocimiento químico de la especie, en particular, la relación del contenido de fitosteroles libres y totales. Fue necesario desarrollar y validar un método de análisis por CG-EM para la cuantificación del β -sitosterol libre en el aceite de Barú. Las concentraciones de otros fitosteroles se determinaron utilizando sus áreas relativas en el cromatograma. Para cuantificar los fitosteroles totales se realizó una reacción de saponificación del aceite a la temperatura ambiente con el fin de hidrolizar los enlaces de esterificación y lograr la liberación de los fitosteroles. La concentración de fitosteroles totales fue de 1.464,41 mg/kg y se identificaron campesterol, estigmasterol y del β -sitosterol. La concentración de fitosteroles libres fue 1.195,49 mg/kg. El β -sitosterol fue el compuesto principal, que se encuentra en ambas las formas. Los fitoesteroles identificados en semillas de Barú, permiten sugerir una correlación con la actividad biológica observada en su uso popular.

Palabras clave: Cerrado, cromatografía gaseosa, fitoesteroles, estudios de validación.

1. INTRODUÇÃO

O barú (*Dipteryx alata* Vog.) é um fruto típico do Cerrado que fornece sementes comestíveis, das quais se extrai um óleo usado popularmente como antirreumático, tônico e regulador da menstruação⁽¹⁻³⁾.

Os produtos vegetais apresentam uma alta complexidade e variabilidade química decorrente de diferentes condições de cultivo e processamento, que podem afetar sua atividade terapêutica. Para o barú foi constatada uma alta diversidade genética entre amostras do cerrado brasileiro, o que poderia influenciar em sua diversidade química^(4,5).

Para os óleos vegetais fixos, apesar dos compostos majoritários serem os ácidos graxos, a determinação dos compostos minoritários, provenientes do metabolismo secundário, como fitoesteróis, terpenos, tocoferóis, dentre outros, é essencial para avaliar a sua qualidade⁽⁶⁻⁸⁾.

Dentre os compostos secundários presentes no óleo fixo de barú (*Dipteryx alata*) destaca-se o fitoesterol β -sitosterol, encontrado em maior quantidade⁽⁹⁾. A presença de monoterpênicos, sequeiterpênicos, triterpênicos, tocoferol e de fitoesteróis foi relatada⁽¹⁰⁾. Há um interesse em avaliar fitoesteróis em óleos vegetais devido a sua aplicação em prevenção de dislipidemias e doenças cardiovasculares (pela diminuição dos níveis de colesterol sanguíneo) e proteção contra tumores estimulados por estrogênio^(8,11,12). Nesse contexto, alguns óleos vegetais são usados como alimentos funcionais⁽¹³⁾.

A determinação destes compostos é geralmente feita por cromatografia em fase gasosa (CG), desde que estes sejam voláteis e estáveis na temperatura utilizada. O detector de espectrometria de massas (EM) é utilizado por permitir a obtenção da massa molecular, informações estruturais e, conseqüentemente, a identificação de moléculas^(7,13). Para a determinação de fitoesteróis totais (livres e esterificados) são necessárias várias etapas de extração, saponificação e purificação, enquanto a determinação de fitoesteróis livres pode ser feita de forma direta por CG^(6,14).

Esse trabalho objetivou a determinação de β -sitosterol livre e de fitoesteróis totais presentes no óleo de baru. Para tanto foi necessário desenvolver e validar um método analítico em cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM).

2. MÉTODOS

2.1 Material

O óleo de baru foi obtido por prensagem mecânica utilizando mini prensa contínua (MPE-40 E, Ecirtec®) a partir de sementes/amêndoas obtidas da zona rural de Jussara-GO (15°51' sul; 50°52' oeste; 317 m altitude), em agosto de 2012. Essas foram identificadas pela professora Maria Teresa Freitas Bara (FF/UFMG), estando em conformidade com as características descritas por Lorenzi e Lacerda (15).

A mini prensa utilizada opera em média 50 ciclos/minuto e espaçadores de 0,4 mm. O tempo de prensagem foi de aproximadamente 15 minutos e a temperatura do óleo obtido foi de 70 a 80°C. Após as prensagens, o óleo obtido foi submetido à centrifugação (5000 g por 10 minutos; centrífuga DCS-16-RV LS Logen®). O armazenamento foi realizado em vidro âmbar sob congelamento (-10 °C).

2.2 Desenvolvimento do método cromatográfico e seleção do fragmento a ser monitorado

Utilizou-se o cromatógrafo em fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas (GCMS-Q2010 Plus, Shimadzu®), coluna capilar do tipo RTX-5MS (5% difenil/95% dimetil polisiloxano, 0,25mm x 15m) da Restek®, hélio (White Martins®, 6.0) como gás de arraste e ionização por impacto eletrônico e potencial de ionização de 70 eV. As amostras foram injetadas automaticamente (modelo AOC-5000, Shimadzu®) e a análise dos resultados foi realizada utilizando o software GCMS solution versão 2. As temperaturas do injetor, do detector e da interface foram mantidas a 300°C e utilizou-se um fluxo de hélio de 0,66 mL/min.

Os espectros de massas do marcador (β -sitosterol: $\geq 95\%$, Sigma®) e do padrão interno (colesterol: $\geq 97\%$, Vetec®) foram obtidos na faixa de 35 a 500 m/z para avaliar quais fragmentos seriam os mais adequados para quantificação, a qual foi realizada no modo SIM (single ion monitoring), por padronização interna.

A fim de otimizar a separação dos componentes, analisou-se uma solução do óleo de baru a 0,1% em hexanogru HPLC, utilizando diversas condições cromatográficas variando-se a temperatura da coluna (quadro 1).

Os parâmetros de adequabilidade do sistema foram calculados para determinar se o método teria precisão e exatidão adequadas^(16,17). Os parâmetros especificados⁽¹⁷⁾ para avaliar o desempenho do método foram: Fator de retenção (k), Repetitividade (DPR), Resolução (Rs), Fator de cauda (TF), Número de pratos teóricos da coluna (N).

Os solventes usados apresentaram grau analítico.

2.3 Validação do método analítico

A validação do método proposto foi realizada⁽¹⁸⁾ e os parâmetros de seletividade, linearidade, precisão, exatidão e robustez foram avaliados.

Seletividade

A seletividade do método foi avaliada através da determinação do efeito de matriz, análise da pureza do pico de interesse e verificação da ausência de picos interferentes (presentes no óleo de baru) no tempo de retenção do padrão interno.

O efeito de matriz (EMt) foi avaliado através da construção de duas curvas analíticas, uma preparada na ausência e outra na presença da matriz (óleo de baru a 0,50 mg/mL), utilizando as concentrações de 500, 660, 820, 980, 1160, 1320 e 1500 ng/mL para o padrão (β -sitosterol) e de 1000 ng/mL para o padrão interno(16). A intensidade do EMt (aumento ou supressão do sinal) foi calculada pela razão entre o coeficiente angular da curva analítica na presença da matriz e o coeficiente angular da curva analítica com o solvente(19).

A pureza do pico referente ao β -sitosterol foi avaliada através da similaridade do espectro de massas obtido na faixa de 35 a 500 m/z para a substância de interesse no cromatograma do óleo e do padrão.

Verificou-se ainda a presença ou ausência de picos interferentes no tempo de retenção do padrão interno após injeção da solução do óleo de baru a 0,1% em hexano.

Linearidade e intervalo

A curva analítica foi realizada utilizando sete concentrações, em triplicata, contemplando um intervalo de 50 a 150% da concentração esperada de β -sitosterol no óleo de baru. Utilizaram-se as concentrações de 500, 660, 820, 980, 1160, 1320 e 1500 ng/mL para o padrão e de 1000 ng/mL para o PI, em hexano grau HPLC.

O coeficiente de correlação linear foi calculado por regressão linear através do software Microsoft Office Excel 2007. Realizou-se a análise visual do gráfico de resíduos(20).

Precisão

A precisão foi avaliada pela repetibilidade e pela precisão intermediária, esta última realizada em dois dias diferentes. Foram realizadas nove determinações, contemplando o intervalo linear do método, utilizando três concentrações (baixa, média e alta), aproximadamente 75, 100 e 125% da concentração esperada na amostra, em triplicata, adicionadas de PI. Para tal utilizou-se solução do óleo de baru à aproximadamente 0,75, 1,00 e 1,25 mg/mL, em hexano. Foram calculados o coeficiente de variação (CV) ou desvio padrão relativo (DPR)⁽¹⁸⁾.

Exatidão

A exatidão foi avaliada pelo método de recuperação de padrão. Foram preparadas soluções de óleo de baru em três níveis de concentração, correspondendo a 75, 100 e 125% da concentração definida no método (1,00 mg/mL), adicionadas de PI (1000 ng/mL), com e sem adição de quantidade conhecida de padrão de β -sitosterol (500 ng/mL), em triplicata. A exatidão foi calculada, para cada nível, pela razão entre a concentração média experimental (correspondente à concentração recuperada do padrão) e a concentração teórica do padrão adicionado (500 ng/mL)^(16,18).

Robustez

Avaliou-se a robustez variando-se o fluxo (velocidade do gás de arraste): 0,66 mL/min \pm 0,1 mL; taxa de aumento da temperatura de 240 a 310°C: 5,0 °C/min \pm 0,1 °C/min e volume de injeção: 3,0 μ L \pm 0,1 μ L.

2.4 Determinação do teor de β -sitosterol livre e estimativa do valor de fitoesteróis livres, esterificados e totais

O teor de β -sitosterol livre (não esterificado) foi calculado de acordo com o método validado, em triplicata. A amostra (aproximadamente 100 mg) foi adicionada em balão de 10 mL e posteriormente diluída em vial (100 μ L para 1000 μ L). O teor foi calculado de acordo com a equação:

$$\text{Teor (mg / kg)} = \frac{\text{Conc. (ng / mL)} \times \text{FD}}{\text{massa (mg)}}$$

Em que: FD= fator de diluição

2.5 Estimativa do teor de fitoesteróis livres

A concentração dos demais fitoesteróis identificados (campesterol, estigmasterol) foi estimada utilizando a área relativa destes (fragmento 107 m/z) em relação à área do β -sitosterol, de acordo com a equação abaixo. A concentração de fitoesteróis totais foi calculada pela soma das concentrações de todos os fitoesteróis identificados.

$$\text{Teor (mg / Kg)} = \frac{\text{Área do fitoesterol identificado}}{\text{Área do } \beta \text{ sitosterol}} \times \text{Teor de } \beta \text{ sitosterol (mg / Kg)}$$

2.6 Estimativa do teor de fitoesteróis totais (livres e esterificados)

Para quantificar os fitoesteróis totais utilizou-se uma saponificação branda da amostra à temperatura ambiente⁽²¹⁾, a fim de hidrolisar a ligação de esterificação e formar fitoesteróis livres, passíveis de quantificação pelo método proposto. Aproximadamente 100 mg do óleo foram adicionados de PI (colesterol, 100 μ g) e saponificado por 20h, na presença de 9 mL de etanol absoluto e 0,5 mL e solução de KOH a 50%. Acrescentou-se então 10 mL de hexano, agitou-se, e uma alíquota de 400 μ L foi adicionada em vial e diluída para 1000 μ L com hexano.

A quantificação foi feita por padronização interna, de acordo com a equação abaixo^(21,22), aplicando-se um fator de correção (fc) calculado pela razão entre as áreas do PI (fragmento 107 m/z) e padrão de β -sitosterol (fragmento 107 m/z) em hexano.

$$\text{Teor (mg / Kg)} = \frac{\text{Área do fitoesterol}}{\text{Área do PI}} \times \frac{\text{Massa de PI adicionada } (\mu\text{g})}{\text{Massa da amostra (mg)}} \times 1000 \times \text{fc}$$

Em que: fc= fator de correção calculado pela razão entre as áreas do PI (fragmento 107 m/z) e padrão de β -sitosterol (fragmento 107 m/z) em hexano.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Desenvolvimento do método analítico e seleção do fragmento a ser monitorado

A fim de obter melhor separação entre os picos de interesse e os demais compostos presentes no fitocomplexo (óleo), assim como alcançar melhor simetria do pico –o que influencia na integração e consequentemente na precisão e exatidão do método analítico – diversas condições cromatográficas foram testadas (quadro 1).

Quadro 1: Condições cromatográficas por CG-EM testadas no desenvolvimento do método para quantificação do β -sitosterol no óleo de baru.

Condições	Temperatura programada da coluna	Resultados
1	150°C/min, aumento de 10°C/min até 310°C, mantido por 30 min(23)	Tempo de corrida longo
2	240°/min, aumento de 10°C/min até 310 °C, mantido por 8 min	Interferente muito próximo ao PI e cauda para o β -sitosterol
3	280°C/min, aumento de 5°C/min até 310 °C, mantido por 8 min	Alargamento dos picos
4	200°C/min, aumento de 10°C/min até 310° C, mantido por 8 min	Separação adequada do interferente e o PI, permanece a cauda para o β -sitosterol
5	200°C/min, aumento de 20°C/min até 280°C, aumento de 5°C/min até 310°C, mantido por 7 min	Diminuição da cauda para o β -sitosterol
6	200°/min, aumento de 20°C/min até 250°C, aumento de 5°C/min até 310°C mantido por 4,5 min	Diminuição da cauda para o β -sitosterol
7	200°/min, aumento de 20°C/min até 240°C, aumento de 5°C/min até 310°C mantido por 5 min	Separação de interferentes potenciais e simetria adequada para o PI e β -sitosterol

Os resultados encontrados para a adequabilidade do sistema (Tabela 1) demonstram que o método está em conformidade com os parâmetros recomendados. Essa avaliação deve ser realizada antes mesmo da validação do método, verificando se o sistema utilizado está funcionando adequadamente e que será capaz de fornecer dados confiáveis^(16,17).

Tabela 1: Parâmetros avaliados quanto à conformidade do sistema (condição 7, quadro 1).

Parâmetros	Especificação ^(16,17)	Resultado	
		Padrão	Padrão interno
Fator de retenção (k)	> 2	11,73	9,41
Resolução (Rs)	> 2	4,32	9,41
Fator de cauda (TF)	≤ 2	1,07	1,08
Número de pratos teóricos da coluna (N)	> 2000	255151	285485
Repetitividade (DPR)	< 1% para n ≥ 5	0,93%	

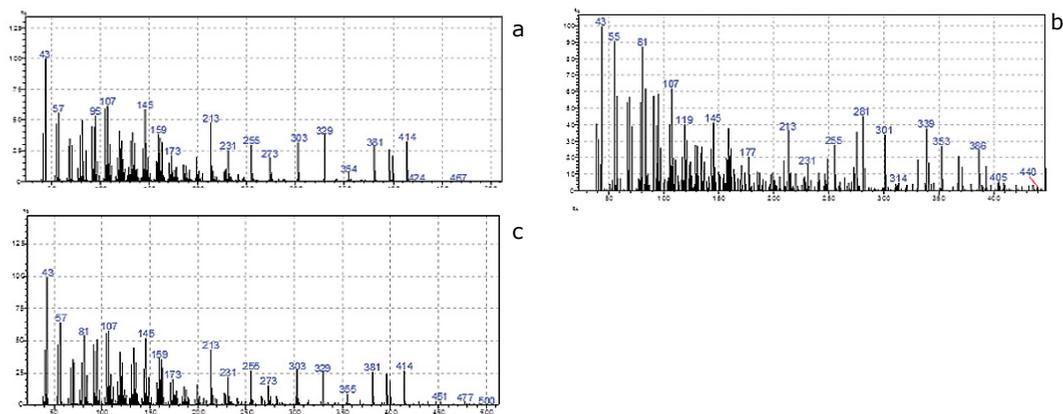
A determinação de fitoesteróis em óleos vegetais é usualmente feita por cromatografia gasosa acoplada a detector de espectrometria de massas ou ionização por chama. O uso de espectrometria de massas apresenta a vantagem de permitir a identificação dos diferentes fitoesteróis através da análise dos espectros de varreduras, sendo, portanto, uma técnica mais seletiva^(7,8).

O colesterol foi selecionado como padrão interno a fim de diminuir o efeito de matriz e aumentar a precisão e exatidão do método. O método de padronização interna é indicado em análises por CG-EM, principalmente por aumentar a exatidão dos resultados encontrados, sendo que um padrão interno ideal deve apresentar estrutura química semelhante ao composto de interesse⁽²⁴⁾. Este mesmo composto foi utilizado por Zhang et al.⁽²¹⁾ na análise de produtos de oxidação do β -sitosterol em óleos vegetais.

Após análise dos espectros de massas (Figura 1) e testes de repetitividade, optou-se por utilizar o fragmento 107 m/z para quantificação do β -sitosterol e do colesterol.

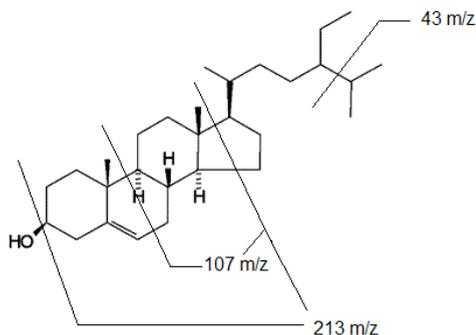
Destaca-se que a quantificação de compostos por espectrometria de massas pode ser feita no modo TIC (Total Ion Counting), em que todos os fragmentos iônicos formados são somados para obtenção da área dos picos, ou no modo SIM (Selected Ion Monitoring)⁽²⁴⁾. Nesse modo, apenas um fragmento iônico selecionado é utilizado para quantificação e é o mais recomendado por aumentar a seletividade e a sensibilidade do método em até 1000 vezes. Assim, optou-se por utilizar apenas um fragmento para quantificação dos compostos de interesse, selecionado após avaliação do espectro de massas do β -sitosterol e do colesterol (PI) e o cromatograma obtido para o óleo de baru (Figura 1). Observa-se que em ambos os espectros, o pico base (de maior intensidade) é o de 43 m/z. Porém o ensaio de repetitividade utilizando este fragmento apresentou coeficiente de variação de 1,81% para a razão entre as áreas do pico do β -sitosterol e PI, maior que o recomendado, que é 1%⁽¹⁷⁾. Os fragmentos 55 e 81 m/z, referentes ao colesterol, apresentaram, assim como o fragmento 43 m/z, instabilidade na linha de base, o que poderia prejudicar a integração dos picos.

Figura 1: Espectros de massas do β -sitosterol (a), colesterol: PI (b) e do pico referente ao β -sitosterol no cromatograma obtido para o óleo de baru – condição 7, quadro 1 (c).



A figura 2 apresenta a fragmentação proposta para o β -sitosterol, na qual se observa que o pico base (43 m/z) corresponde a uma cadeia lateral carbônica, enquanto os picos 107 m/z e 213 m/z pertencem ao núcleo esteroidal, sendo estes últimos, portanto, mais representativos desta molécula.

Figura 2: Fragmentação por EM proposta para o β -sitosterol.



Fonte: Zhanget al.⁽²⁵⁾

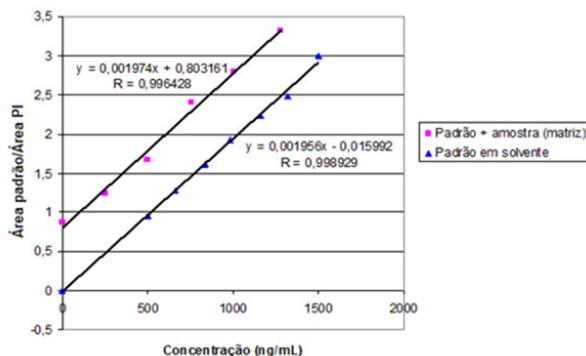
3.2 Validação do método analítico por CG-EM para quantificação do marcador β -sitosterol

Seletividade

A ausência de efeito de matriz foi verificada comparando-se o coeficiente angular das curvas obtidas do padrão em solvente e da amostra em concentrações crescentes acrescida de padrão. A Figura 3 apresenta as curvas obtidas, em que a intensidade do efeito de matriz encontrado foi de 0,92%. Valores de até 20% são considerados de baixa intensidade⁽¹⁹⁾. Dessa forma, demonstrou-se que o método proposto não apresenta interferência da matriz em diferentes concentrações do óleo. Vale ressaltar que sem o PI os valores de efeito matriz foram de 24,05%, o que poderia prejudicar, principalmente, a exatidão do método.

Para análises de teor, em amostras em que a matriz isenta do composto de interesse não pode ser obtida, como no caso de produtos vegetais, pode-se avaliar a seletividade do método por meio da determinação do efeito de matriz, comparando-se o paralelismo de curvas analíticas preparadas com padrão na presença e na ausência da amostra⁽¹⁶⁾, justificando assim o uso desta técnica no presente trabalho.

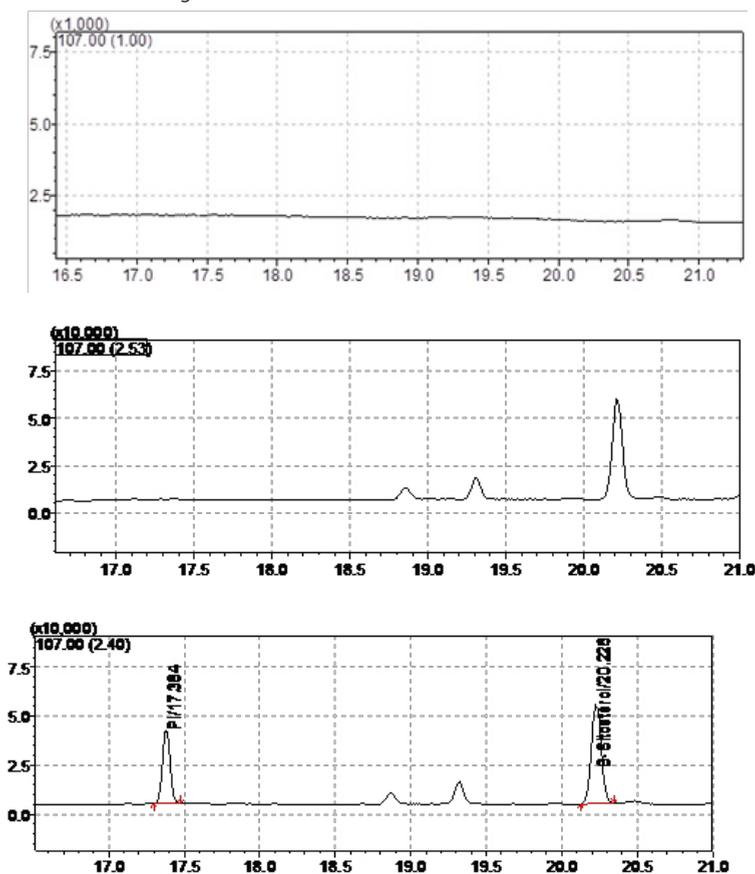
Figura 3: Avaliação do efeito de matriz. Curvas analíticas obtidas para o β -sitosterol na presença da amostra (óleo de baru) e em solvente (hexano).



Além disso, os espectros de massas do pico referente ao β -sitosterol no padrão e no óleo de baru (Figura 1) apresentaram similaridade de 97%. Um alto índice de similaridade indica a ausência de interferentes co-eluindo com o analito no método proposto⁽²⁶⁾.

A Figura 4 demonstra a ausência de possíveis interferentes no solvente utilizado (hexano) e no tempo de retenção do colesterol (PI) na amostra de óleo de baru, confirmando que este PI pode ser utilizado no método definido.

Figura 4: Cromatogramas ampliados. (a) hexano; (b) óleo de baru a 1,00 mg/mL; (c) óleo de baru a 1,00 mg/mL adicionada de PI a 1000 ng/mL.



A diluição empregada para determinação do perfil cromatográfico do óleo de baru foi elevada, o que pode ser justificado pela sensibilidade do método validado por CG-EM. Além disto, como existem dificuldades analíticas na determinação dos fitosteróis em óleos vegetais, devido ao baixo conteúdo encontrado e o número de interferentes, esse método por CG-EM apresenta vantagens em relação aos aspectos analíticos.

Linearidade

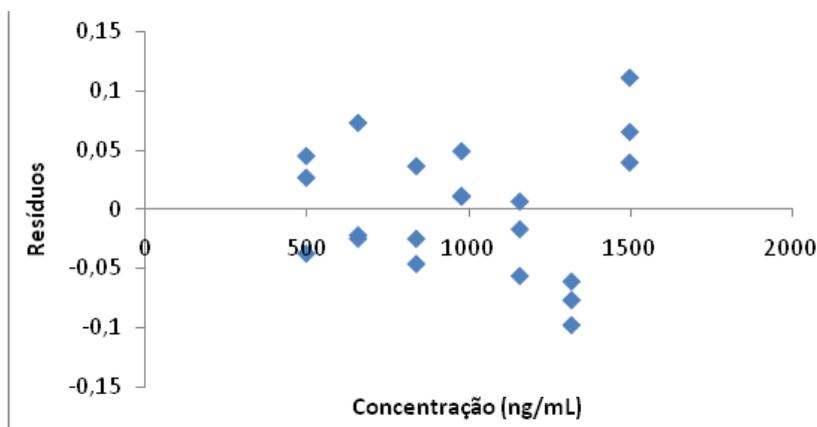
O método apresentou linearidade e o coeficiente de correlação (R) obtido foi $R=0,997889$, estando em conformidade com a normatização⁽¹⁸⁾. A equação da reta obtida para o padrão de β -sitosterol foi $y= 0,001976x - 0,038827$. Os valores de erro relativo calculados variaram de -0,71 a 3,01% (Tabela 2).

Tabela 2: Resultados da curva analítica obtida para o padrão de β -sitosterol em hexano.

Concentração teórica (ng/mL)	Razão das áreas β -sitosterol/Padrão interno	Concentração calculada (ng/mL)	Erro relativo (%)
500	0,96	505,62	1,12
660	1,27	664,32	0,65
840	1,61	834,08	-0,71
980	1,92	991,94	1,22
1160	2,23	1148,76	-0,97
1320	2,49	1280,29	-3,01
1500	2,30	1536,46	2,43

É recomendado ainda a análise visual do gráfico de resíduos para validação de métodos analíticos para produtos vegetais⁽²⁰⁾. Os resíduos são calculados pela diferença entre o valor observado em y e o valor que foi predito pelo modelo de regressão aplicado. Os valores de resíduos encontraram-se randomicamente distribuídos ao redor da linha zero (Figura 5) e com isso assume-se que o modelo adotado para regressão foi adequado⁽²⁰⁾.

Figura 5: Gráfico de resíduos da curva analítica obtida para o padrão de β -sitosterol.



Precisão

Os resultados encontrados para precisão ao nível de repetibilidade e precisão intermediária estão descritos na Tabela 3. Os coeficientes de variação (CV) calculados foram menores que 5%, conforme o estabelecido⁽¹⁸⁾.

Tabela 3: Resultados referentes à precisão ao nível de repetibilidade e precisão intermediária do teor de β -sitosterol no óleo de baru.

Nível	Massa de OBa (mg)	Conc. de BSb calculada (ng/mL)	Teor de BSb (mg/kg)	Média	%CVc (intra-dia)	%CVc (inter-dia)
Dia 1						
75%	74,2	704,21	949,07			
75%	76,6	740,64	966,90			
75%	74,2	702,14	946,23			
100%	100,6	904,94	899,54			
100%	101,3	938,73	926,69	919,91	3,07	4,49
100%	102,9	926,41	900,30			
125%	127,1	1150,42	905,13			
125%	123,4	1094,89	887,27			
125%	125,0	1122,58	898,06			
Dia 2						
75%	74,8	770,41	1029,96			
75%	77,9	742,95	953,73			
75%	74,8	707,35	945,65			
100%	106,7	1049,01	983,14			
100%	107,7	1007,34	935,32	965,79	4,43	4,49
100%	99,4	1018,30	1024,45			
125%	123,8	1147,03	926,52			
125%	124,8	1132,77	907,67			
125%	125,3	1235,06	985,68			

^aÓleo de baru; ^b β -sitosterol; ^cCoeficiente de variação.

Exatidão

Nos resultados de exatidão (Tabela 4) foram verificados valores entre 93,79% e 105,15% (%CV=3,23). De acordo com a Association of Official Analytical Chemists (AOAC)⁽²⁷⁾, a faixa de aceitação varia de acordo com a concentração do analito na amostra. Uma vez que o teor calculado para o óleo de baru foi de 0,091%, a faixa de aceitação de recuperação é de 90 a 107% (para concentrações entre 0,01 e 0,1%), sendo assim, o método foi considerado exato.

Tabela 4: Resultados referentes à exatidão do teor de β -sitosterol no óleo de baru, avaliada pelo método de recuperação de padrão.

Nível	Massa de OBa (mg)	Concentr. calculada sem padrão (ng/mL)	Concentr. calculada com padrão (ng/mL)	Concentr. real do padrão (ng/mL)	Concentr. teórica do padrão (ng/mL)	Exatidão (%)
75%	75,0	770,41	1248,18	477,77		95,71
75%	78,0	742,95	1228,61	485,66		97,23
75%	74,4	707,35	1175,53	468,18		93,79
100%	100,5	915,71	1401,92	486,21		97,40
100%	100,3	921,59	1404,85	483,26	499,19 \pm 21,63	96,81
100%	101,4	964,75	1450,33	485,58		97,27
125%	131,9	1235,06	1730,66	495,59		99,28
125%	127,4	1122,83	1647,71	524,88		105,15
125%	123,7	1156,39	1651,40	495,01		99,16

^aÓleo de baru.

A exatidão investigada pelo ensaio de recuperação do padrão (medida em porcentagem) representa a proporção de substância adicionada na amostra que é passível de ser quantificada. Deve-se considerar que a substância adicionada não está, necessariamente, na mesma forma que a presente na amostra, o que pode levar a valores errôneos de recuperação. Para garantir que tal equívoco não ocorra, o ensaio deve ser realizado em, pelo menos, três concentrações diferentes, abrangendo o intervalo do método. Além disso, o efeito de matriz deve ser investigado, o qual apresentou resultados adequados (Figura 4).

Robustez

Os resultados dos ensaios de robustez estão dispostos na Tabela 5. Observa-se que todos os desvios foram menores que 2,35%, indicando que o método é robusto nas condições avaliadas, não sendo afetado por pequenas modificações.

Tabela 5: Resultados de robustez para o método de determinação do β -sitosterol no óleo de baru.

Modificação	Conc. calculada (ng/mL)	%CV ^a entre o método modificado e original
Método original	863,56 \pm 7,83	-
Volume de injeção	2,9 μ L	1,27
	3,1 μ L	0,74
Fluxo	0,56 mL/min	1,58
	0,76 mL/min	1,08

Modificação		Conc. calculada (ng/mL)	%CV ^a entre o método modificado e original
Taxa de aumento da temperatura entre 240 e 310°C	4,9 °C/min	892,71 ± 4,18	2,35
	5,1 °C/min	843,40 ± 7,69	1,67

^aCoefficiente de variação.

3.3 Determinação do teor de β -sitosterol livre e valor estimado de fitoesteróis livres e totais no óleo de baru

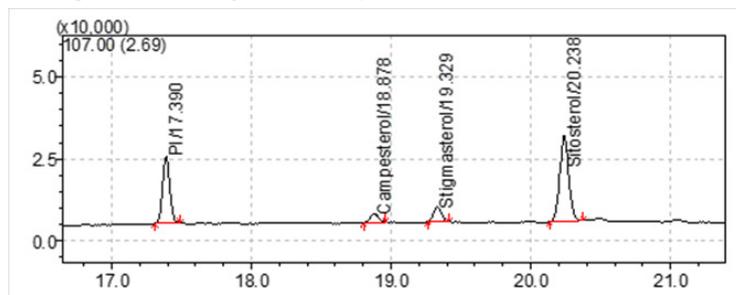
Foram identificados fitoesteróis como o campesterol, estigmasterol e β -sitosterol (Figura 6), os quais apresentam atividades hipocolesterolemiantes^(12,28), anti-inflamatória⁽²⁹⁾, antioxidante⁽³⁰⁾ e anticarcinogênica⁽³¹⁾.

Estudos sugerem que os fitoesteróis, principalmente o β -sitosterol, possuem efeito sobre o sistema reprodutor de animais e que possuem efeitos estrogênicos⁽¹¹⁾. Tal fato coincide com o uso popular do baru como regulador da menstruação^(1,2). Além disso, a presença de compostos com atividade anti-inflamatória como os fitoesteróis pode estar relacionada com o uso do óleo de baru pela população como antirreumático^(1,2).

O procedimento proposto de determinação de esteróis em óleos vegetais após saponificação, sem etapa posterior de isolamento se aplica ao óleo estudado.

O interesse em avaliar fitoesteróis em óleos vegetais vem crescendo devido a sua aplicação em prevenção de dislipidemias e doenças cardiovasculares (pela diminuição dos níveis de colesterol sanguíneo) e proteção contra tumores estimulados por estrogênio^(8,11,12).

Figura 6: Cromatograma obtido por CG-EM (modo TIC), indicando os fitoesteróis identificados no óleo de baru.



Observou-se uma concentração de fitoesteróis totais neste óleo de baru de 1464,41 mg/kg e que a maior parte desses está na forma livre (1195,49 mg/kg) (Tabela 6). Os fitoesteróis livres e esterificados são igualmente eficazes na redução do colesterol plasmático e hepático⁽³²⁾.

Tabela 6: Teor de fitoesteróis livres e totais no óleo de baru obtido por prensagem mecânica.

	Fitoesteróis livres		Fitoesteróistotais	
	Área relativa (%)	Teor (mg/kg)	Área relativa (%)	Teor (mg/kg)
β-sitosterol	76,02 ± 1,29	908,84 ± 15,46	78,11 ± 0,75	1143,95 ± 11,06
Campesterol	8,97 ± 0,13	107,29 ± 1,59	7,59 ± 0,19	111,03 ± 2,70
Estigmasterol	15,01 ± 0,26	179,36 ± 3,20	14,30 ± 0,19	209,43 ± 2,79
	100	1195,49 ± 11,28	100	1464,41 ± 21,43

A identificação de campesterol, estigmasterol e β-sitosterol no óleo de baru foi descrita na literatura⁽¹⁰⁾ e a quantificação por meio de um método diferente por CG com detector de ionização de chamas⁽¹³⁾ foi respectivamente de 272,0 ± 0,02; 238,9 ± 1,40 e 691,2 ± 0,47 mg/Kg. Esses valores distintos dos encontrados nesse estudo podem ser justificados por diferenças relacionadas ao local de cultivo, época de coleta, processamento, método extrativo⁽³³⁾ ou mesmo pelo uso de outra metodologia analítica.

Os valores de fitoesteróis livres encontrados nesse estudo (tabela 6) são próximos aos do óleo de amendoim e azeite de oliva⁽³⁴⁾ (Quadro 2). O óleo de soja⁽³⁴⁾ e de girassol⁽³⁵⁾ apresentam valores superiores ao baru.

Em relação aos fitoesteróis totais, o óleo de baru apresentou valor mais próximo do azeite de oliva⁽²²⁾. Foram verificados valores superiores ao baru para os óleos de amendoim⁽³⁴⁾ e de girassol⁽³⁵⁾ (Quadro 2).

O teor de β-sitosterol livre no óleo de baru (tabela 6) foi próximo aos relatados para os óleos de soja e amendoim⁽³⁴⁾. Para o óleo de milho é descrito um valor inferior ao baru⁽³⁶⁾ e para os óleos de gérmen de trigo e de semente de algodão⁽³⁶⁾, de girassol⁽³⁵⁾ e azeite de oliva⁽²²⁾ valores superiores ao baru (Quadro 2).

Quadro 2: Valores de fitoesteróis encontrados em óleos vegetais.

Fitoesteróis livres	
óleo de amendoim	1128,44 - 1956,6 mg/kg ⁽³⁴⁾
azeite de oliva	911,8 mg/kg ⁽³⁴⁾
óleo de soja	2102,2 mg/kg ⁽³⁴⁾
óleo de girassol	2060,84 - 2802,7 mg/kg ⁽³⁵⁾
Fitoesteróis totais	
azeite de oliva	1211 - 2870,5 mg/kg ⁽²²⁾
óleo de amendoim	2097 - 8200,9 mg/kg ⁽³⁴⁾
óleo de girassol	3269 - 6586,7 mg/kg ⁽³⁵⁾
óleo de baru	121,73 mg/100g ⁽¹³⁾
β-sitosterol livre	
óleo de soja	703,30 - 1720,1 mg/kg ⁽³⁴⁾
óleo de amendoim	635,9 - 1530 mg/kg ⁽³⁴⁾
óleo de milho	329,67 mg/kg ⁽³⁶⁾
óleo de gérmen de trigo	1780,22 mg/kg ⁽³⁶⁾

óleo da semente de algodão	1428,57 mg/kg ⁽³⁶⁾
óleo de girassol	2177 - 4023,2 mg/kg ⁽³⁵⁾
azeite de oliva	1497,2 mg/kg ⁽²²⁾
óleo de baru	69,12 ± 0,47 mg/100g ⁽¹³⁾

Baseado no conteúdo de fitoesteróis livres e totais presentes no óleo de baru pode-se sugerir seu potencial para estudos de pesquisa e desenvolvimento de bioprodutos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo contribuiu para um maior conhecimento sobre a composição química do baru, espécie vegetal do Cerrado. Foi possível desenvolver e validar um método analítico por CG-EM que constitui uma possibilidade para uso no controle de qualidade do óleo de baru.

Agência de fomento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG).

5. REFERÊNCIAS

1. Barros MAG. *Flora medicinal do Distrito Federal*. Brasil Florestal. 1982; 12(50): 35-45.
2. Sano SM, Ribeiro JF, Brito MA. *Baru: biologia e uso*. Documentos 116, Planaltina: EMBRAPA; 2004.
3. Takemoto E, Okada IA, Garbelotti ML, Tavares M, Aued-Pimentel S. *Composição química da semente e do óleo de baru (Dipteryx alata Vog.) nativo do Município de Pirenópolis, Estado de Goiás*. Rev. Instituto Adolfo Lutz. 2001; 60(2):113-117.
4. Klein T, Longhini R, Bruschi ML, Mello JCP. *Fitoterápicos: um mercado promissor*. Rev. Cienc. Farm. Bas. Apl. 2009; 30(3):241-248.
5. Tarazi R, Moreno MA, Gandara FB, Ferraz EM, Moraes MLT, Vinson CC, Ciampi AY, Vencovsky R, Kageyama PY. *High levels of genetic differentiation and selfing in the Brazilian cerrado fruit tree Dipteryx alata Vog. (Fabaceae)*. Genet. Mol. Biol. 2010; 33(1):78-85.
6. Abidi SL. *Chromatographic analysis of plant sterols in foods and vegetable oils*. J. Chromatogr. A. 2001;935:173-201.
7. Cert A, Moreda W, Pérez-Camino MC. *Chromatographic analysis of minor constituents in vegetable oils*. J. Chromatogr. A. 2000; 881(1-2):131-148.
8. Gromadzka J, Wardencki W. Trends in Edible Vegetable Oils Analysis. Part A. *Determination of Different Components of Edible Oils – a Review*. Pol. J. Food Nutr. Sci. 2011; 61(1):33-43.
9. Marques FG. *Estudo da composição química e microencapsulação do óleo fixo de Dipteryx alata Vogel Fabaceae (baru)*. [Dissertação de mestrado]. Goiânia:Universidade Federal de Goiás; 2013. 115 p.
10. Marques FM, Oliveira Neto JR, Cunha LC, Paula JR, Bara MTF. *Identification of terpenes and phytosterols in Dipteryx alata (baru) oil seeds obtained through pressing*. Braz. J. Pharmacogn. 2015; 25(4) :522-525.

11. Ju YH, Clausen LM, Allred KF, Almada AL. *β -Sitosterol, β -Sitosterol Glucoside, and a Mixture of β -Sitosterol and β -Sitosterol Glucoside Modulate the Growth of Estrogen-Responsive Breast Cancer Cells in vitro and in Ovariectomized Athymic Mice*. J. Nutrition. 2004; 134(5):1145-1151.
12. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. *IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*. Arq. Bras. Cardiol. 2007; 88(suppl. 1):S1-19.
13. Luzia DMM. *Propriedades funcionais de óleos extraídos de sementes de frutos do cerrado brasileiro* (tese doutorado). São José do Rio Preto: [s.n.], 2012. 234 f. Universidade Estadual Paulista. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas
14. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. *Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses*. ProgressLipid Res. 2002; 41:457–500.
15. Lorenzi H, Bacher L, Lacerda M, Sartori S. *Frutas brasileiras e exóticas cultivadas*. São Paulo: Instituto Plantarum; 2006.
16. Ribani M, Bottoli CBG, Collins CH, Jardim ICSF. *Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos*. Quim. Nova. 2004; 27(5): 771-780.
17. United States Food and Drug Administration (US – FDA), Center of Drug Evaluation and Research (CDER) Reviewer Guidane. *Validation of Chromatographic Methods*, 1994.
18. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003 - *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2003.
19. Economou A, Botitsi H, Antoniou S, Tsipi D. *Determination of multi-class pesticides in wines by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. J. Chromatogr. A. 2009; 1216: 5956-5867.
20. *Brasil, Orientações sobre “Controle de qualidade de extratos vegetais e fitoterápicos”*. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/Controle_qualidade_extratos.pdf, Acesso em 09 de julho de 2012.
21. Zhang X, Julien-David D, Miesch M, Raul F, Geoffroy P, Aoude Werner D, Ennahar S, Marchioni E. *Quantitative Analysis of β -Sitosterol Oxides Induced in Vegetable Oils by Natural Sunlight, Artificially Generated Light, and Irradiation*. J. Agricult. Food Chem. 2006; 54:5410-5415.
22. Becker DFS, Gonçalves LAG, Grimaldi R, Fernandes GB. *Quantificação de fitosteróis em azeite de Oliva importados e disponíveis no comércio de Campinas utilizando Cromatografia em Fase Gasosa*. Braz. J. Food Technol. 2005; 8(3):190-199.
23. Kadioglu Y, Demirkaya F, Demirkaya AK. *Quantitative determination of underivatized β -tocopherol in cow milk, vitamin and multivitamin drugs by GC-FID*. Chromatographia 2009;70(3/4):665-670.
24. Hites RA. *Gas Chromatography Mass Spectrometry*. In: Settle, FA, editor. Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry, Arlington: Prentice Hall; 1997. p.609-626.
25. Zhang C, Wang Y, Qi S. *Identification and significance of sterols in MSW landfill leachate*. J. Chromatogr. B. 2008; 874:1–6.
26. Bertol G. 2010. *Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para controle de qualidade de matérias-primas e produto contendo Uncaria tomentosa (willd.) DC. Rubiaceae*. [Dissertação de mestrado]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2010. 141 p.

27. Association of Official Analytical Chemists (AOAC). Peer-Verified Methods Program, Manual on policies and procedures, Arlington: AOAC International; 1998.
 28. Bartnikowska E. *Biological activities of phytosterols with particular attention to their effects on lipid metabolism*. Polish J.Food Nutr.Sci. 2009; 59(2):105-112.
 29. Garcia MD, Saenz MT, Gomez MA, Fernandez MA. *Topical antiinflammatory activity of phytosterols isolated from Eryngiumfoetidum on chronic and acute inflammation models*. Phytother. Res. 1999; 13(1):78-80.
 30. Yoshida Y, Niki E. *Antioxidant effects of phytosterol and its components*. J.Nutr. Sci.Vitaminol.2003; 49(4):277-280.
 31. Awad AB, Fink CS. *Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action*. J. Nutr. 2000; 130:2127-2130.
 32. Hayes KC, Pronczuk A, Wijendran V, Beer M. *Free Phytosterols Effectively Reduce Plasma and Liver Cholesterol in Gerbils Fed Cholesterol*. J. Nutrition. 2002; 132(7):1983-1988.
 33. Gobbo-Neto L, Lopes NP. *Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários* Quim. Nova. 2007; 30: 374-381.
 34. Choong Y, Lin H, Chen C, Wang MA. *Rapid Gas Chromatographic Method for Direct Determination of Free Sterols in Animal andVegetable Fats and Oils*. J. Food Drug Anal. 1999; 7(4):279-290.
 35. Kalo P,Kuuranne T. *Analysis of free and esterified sterols in fats and oils by flash chromatography, gas chromatography and electrospray tandem mass spectrometry*. J.Chromatogr. A. 2001; 935: 237-248.
 36. Ye J, Chang W, Hsieh DJ, Hsiao M. *Extraction and analysis of β -sitosterol in Herbal Medicines*. J. Med. Plants Res. 2010; 4(7):522-527.
-

ESTUDO COMPARATIVO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE AMOSTRAS DE PAPAÍNA COMERCIALIZADAS POR EMPRESAS FORNECEDORAS DE INSUMOS FARMACÊUTICOS DO ESTADO DE SÃO PAULO

Júlio César Borella*

Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Ribeirão Preto

Laboratório de Manipulação Farmacêutica da Secretaria Municipal da Saúde de Ribeirão Preto

*E-mail: jborella@unaerp.br

Submetido em: 06/07/2015

Aceito em: 25/08/2015

Publicado em: 31/12/2015

Michelly de Pádua

Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Ribeirão Preto

Marise C. Bastos Stevanato

Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Ribeirão Preto

Resumo

A papaína é um insumo de origem vegetal, usada na produção de medicamentos devido a sua ação cicatrizante e desbridante de feridas. No entanto, a qualidade dessa matéria-prima é questionável. Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo avaliar esse aspecto na papaína disponível no mercado farmacêutico do estado de São Paulo. Assim, foram analisadas amostras de diversos fornecedores por meio de características físico-químicas, microbiológicas e enzimáticas. Quatro amostras de papaína foram avaliadas, comparando-se com padrão e conforme descrito na literatura; em relação às propriedades organolépticas (sensoriais), testes de solubilidade, determinação do pH, determinação de umidade, determinação de contaminação microbiológica e determinação da atividade enzimática. Os resultados mostraram que todas as amostras testadas (100%) passaram nos testes organolépticos, solubilidade, pH, umidade e contaminantes microbiológicos. Três delas (75%) passaram na avaliação da atividade enzimática. Além disso, observou-se que há grande variabilidade da atividade enzimática entre as amostras testadas (458%), mostrando que a papaína disponível no mercado merece análise criteriosa. Este fato pode levar a alterações em relação aos resultados do uso de formulações que incluem esse insumo no que se refere à segurança de uso e eficácia terapêutica.

Palavras-chave: Insumos Farmacêuticos, Controle de Qualidade, Quimopapaína.

Comparative study to evaluate the quality of Papain sold by suppliers of pharmaceutical raw materials located in the state of São Paulo

Abstract

Papain is a raw material of plant origin, used in the production of medicines because of their healing and enzymatic wound debridement actions. However, the quality of raw material is questionable. In this sense, this study aims to evaluate the quality of the available papain in the pharmaceutical market of São Paulo state. We used physical-chemical, microbiological and enzymatic parameters to estimate the quality of the samples. Four samples of papain were assessed by comparing it with standard and as described in the literature regarding the organoleptic properties (sensory), solubility tests, pH determination, humidity determination, determination of microbiological contamination and determination of enzyme activity. The results showed that all tested samples (100%) passed in the evaluation: sensory test, solubility, pH, humidity and microbiological contaminants.

Three of them (75%) passed the evaluation of enzyme activity. There is a great variability of enzyme activity among the tested samples (458%) showing that papain available on the market deserves careful analysis. This may lead to changes regarded to the results of use of compositions that include this input in relation to safe use and therapeutic efficacy.

Keywords: Pharmaceutical Raw Material, Quality Control, Chymopapain.

Estudio comparativo de evaluación de la calidad de muestras de Papaína comercializada por empresas de proveedores de insumos farmacéuticos del estado de São Paulo

Resumen

La papaína es un insumo de origen vegetal, utilizado en la producción de medicamentos debido a su acción cicatrizante y desbridamiento de heridas. Sin embargo, la calidad de esa materia prima es cuestionable. En este sentido, este estudio tuvo como objetivo evaluar ese aspecto en la papaína disponible en el mercado farmacéutico del estado de São Paulo. Esto se logró analizando las muestras de diversos proveedores a través de características físico-químicas, microbiológicas y enzimáticas. Cuatro muestras de papaína fueron evaluadas, se comparando con el estándar y como se describe en la literatura, acerca de las propiedades organolépticas (sensoriales), pruebas de solubilidad, determinación del pH, determinación de humedad, determinación de la contaminación microbiológica y determinación de la actividad enzimática. Los resultados mostraron que todas las muestras analizadas (100%) pasaron en los exámenes organolépticos, solubilidad, pH, humedad y contaminantes microbiológicos. Tres de ellos (75%) pasaron la evaluación enzimática. Además, se observó que hay una gran variabilidad en la actividad enzimática entre las muestras analizadas (458%), que muestran que la papaína disponible en el mercado merece un análisis cuidadosa. Esto puede conducir a cambios en relación con los resultados de uso de formulaciones que incluyen esta materia prima, en relación con el uso de la seguridad y la eficacia terapéutica.

Palabras clave: Insumos Farmacéuticos, control de calidad, Quimopapaína.

1. INTRODUÇÃO

A papaína é uma endopeptidase capaz de catalisar a hidrólise de ligações peptídicas de seu substrato, produzindo compostos mais simples como misturas de peptídeos e aminoácidos. Ela é obtida do látex do mamoeiro (*Caricacapaya L.*), principalmente de seus frutos verdes e é utilizada em vários setores como, por exemplo, na indústria alimentícia, para amaciamento de carnes, clarificação de cerveja, entre outros⁽¹⁾; na indústria cosmética, compõe preparações esfoliantes e atua como agente depilatório⁽²⁾; na indústria farmacêutica ela é usada em produtos digestivos, para a remoção química da cárie dentária⁽³⁾ e, principalmente, para uso tópico, causando o desbridamento de ferimentos, quando utilizada em concentrações mais elevadas (10% p/p), assim como na cicatrização de lesões na pele, quando utilizada em menores concentrações (2% p/p a 4% p/p)⁽⁴⁾.

Sendo assim, essa enzima é uma matéria-prima bastante utilizada na área farmacêutica (indústrias e farmácias de manipulação) para compor suas formulações. Apesar de haver vários fornecedores no mercado, muitas vezes há dúvidas quanto à qualidade da papaína disponível. O comércio de insumos farmacêuticos no Brasil é um setor onde há necessidade de ser monitorado permanentemente, por isso é importante que responsáveis técnicos de indústrias farmacêuticas e farmácias de

manipulação façam qualificação dos fornecedores. Isso ocorre porque há possibilidade de oferta no mercado de insumos que não atendam aos quesitos mínimos de qualidade estipulados para legislação.

Desse modo, é fundamental que o laudo emitido pelo fornecedor não seja o único documento utilizado para ratificar o uso desses insumos⁽⁵⁾. Há necessidade de padronização de técnicas analíticas e os resultados desses testes, comparados com aqueles constantes no laudo do fornecedor e da literatura técnica especializada. Assim, pode-se chegar a uma conclusão a respeito da viabilidade da utilização ou reprovação da matéria-prima⁽⁶⁾.

Neste caso, além da avaliação dos laudos de qualidade expedidos pelos fornecedores, as indústrias farmacêuticas e farmácias de manipulação devem investigar a identidade do insumo e a presença de adulterantes. Isto é realizado por meio de ensaios para determinação de características físico-químicas e análises microbiológicas, tendo como parâmetros informações técnicas sobre a matéria-prima obtidas a partir de farmacopeias e publicações especializadas⁽⁷⁾. Ainda no caso específico da papaína, é também necessária a avaliação da atividade enzimática, fundamental para a ação terapêutica dos medicamentos produzidos com ela.

Essa atividade está ligada diretamente à integralidade da estrutura proteica que reflete, entre outros fatores, as condições de embalagem e armazenamento que este insumo foi submetido (tipo de embalagem, temperatura de estoque, umidade relativa, entre outros)⁽⁸⁾. Também em relação à papaína, é possível encontrá-la com atividades enzimáticas diversas, dependendo da diluição proporcionada pela adição de adjuvantes (normalmente a lactose) à papaína pura.

Na quinta edição da Farmacopeia Brasileira e também nas anteriores não consta monografia deste insumo, mas a padronização para a atividade enzimática para fins farmacêuticos é de ter não menos que seis mil unidades USP/mg. Segundo a *United States Pharmacopeia*, a padronização citada é a atividade de 1 mg da enzima capaz de liberar o equivalente a 6000 µg de tirosina a partir do substrato (caseína), sob condições padronizadas do ensaio⁽⁹⁾. Também é comum a apresentação deste tipo de especificação em outras unidades de atividade enzimática, como por exemplo, em WPA (*Wallerstein Proteolytic Activity*)⁽¹⁰⁾, entre outras. Sendo assim, observa-se a possibilidade de haver, disponível no mercado, papaína com requisitos de qualidade variável para ser utilizada em formulações farmacêuticas, ou ainda possuindo distintas atividades enzimáticas. Esse tipo de insumo pode ser utilizado de forma indiscriminada e equivocadamente para as indicações terapêuticas citadas se não houver um controle rígido de qualidade realizado pelos fornecedores, indústrias farmacêuticas e farmácias de manipulação. Mesmo assim, observa-se na literatura científica a carência de pesquisas envolvendo esse tema. Deste modo, o objetivo desse trabalho foi avaliar a qualidade da papaína disponível no mercado farmacêutico. Isso foi realizado analisando comparativamente amostras de papaína por meio de características físico-químicas, microbiológicas e enzimáticas.

2. MÉTODOS

Para o desenvolvimento do estudo analítico qualitativo comparativo da papaína disponível no mercado farmacêutico, os testes realizados foram avaliação organoléptica (sensorial), testes de solubilidade, determinação do pH, determinação de umidade, determinação de contaminação microbiológica e determinação da atividade enzimática.

2.1 Coleta de amostras

As amostras avaliadas foram adquiridas de diversos fornecedores do estado de São Paulo que são distribuidores nacionais. Nos pedidos enviados a seis fornecedores houve a solicitação de aquisição de "papaína - grau farmacopêico com 6000U/mg". Dois dos fornecedores retornaram informação de que não disponham do insumo em estoque e os demais enviaram o material

solicitado, resultando em quatro amostras de papaína a serem analisadas. Aquisição também foi feita para papaína 6000 USP-U mg (Merck Millipore), utilizada como padrão para comparação de resultados com as amostras testadas.

2.2 Avaliação organoléptica (sensorial)

Esta avaliação foi realizada conforme descrita por Cardoso⁽¹¹⁾ e confrontando os resultados com as informações descritivas para papaína contidas no The Merck Index⁽¹²⁾, além da comparação com o padrão de papaína. Foram avaliados o aspecto, cor e odor.

2.3 Testes de solubilidade

Os roteiros de análise para testes de solubilidade realizados para as amostras e padrão foram aqueles descritos por Cardoso⁽¹¹⁾ e Farmacopeia Brasileira⁽¹³⁾. Como solventes foram utilizados a água, o etanol e o clorofórmio. Informações sobre a solubilidade da papaína foram coletadas no The Merck Index⁽¹²⁾. Os testes foram realizados em triplicata.

2.4 Determinação do pH

A conduta utilizada para determinação do pH das amostras e do padrão foi aquela descrita na Farmacopeia Brasileira⁽¹³⁾. Os resultados foram comparados com dados contidos na monografia da papaína na USP 27⁽⁹⁾. Os testes foram realizados com soluções aquosas de papaína a 2% (p/v), em triplicata e as médias foram utilizadas para apresentação dos resultados.

2.5 Determinação de umidade

O teor de umidade das amostras e do padrão foi determinado de acordo com método descrito na Farmacopeia Brasileira⁽¹³⁾. No entanto, para que os resultados fossem comparáveis com aqueles descritos na literatura⁽⁹⁾, o tempo de aquecimento em estufa foi somente quatro horas. Os testes foram realizados em triplicata e as médias foram utilizadas para apresentação dos resultados.

2.6 Determinação da contaminação microbiológica

As técnicas realizadas visaram à contagem de microrganismos viáveis e envolveram o uso dos meios de cultura TSA (avaliação do crescimento de bactérias) e Sabouraud (avaliação do crescimento de fungos), assim como o possível isolamento de coliformes totais e fecais, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* em meios de cultura MacConkey, Cetrimida e Vogel-Johnson^(13,14,15). As amostras de papaína foram diluídas na proporção de 1:10; 1:100 e 1:1000 antes da semeadura nos meios de cultura. Outras provas bioquímicas foram dispensadas, pois o foco da análise foi para a utilização da papaína em bases galênicas para uso tópico. Os testes foram realizados em triplicata e as médias foram utilizadas para apresentação dos resultados.

2.7 Determinação da atividade enzimática

Para determinação da atividade enzimática das amostras e do padrão foi empregada a metodologia descrita por Andrade-Mahecha et al.⁽¹⁶⁾. Ela se baseia na taxa de hidrólise de um substrato de natureza proteica, como por exemplo, o leite. A escolha dessa metodologia foi feita pelo fato de que é um método reprodutível, rápido e de fácil execução. A técnica desenvolvida consistiu em adicionar 1 g da amostra em 10 g de solução de ácido acético (0,01% p/p) e posteriormente adicioná-los a uma solução de 10 ml do leite (2,5 g do leite em pó desnatado em 100 g de água), a qual foi previamente aquecida em banho de

água na temperatura de 50°C. O conteúdo do tubo foi agitado até o primeiro sinal de formação de coágulos. O tempo que decorreu na formação do coágulo foi empregado para calcular a atividade enzimática, que foi expressa em unidade de potência de coagulação do leite por grama de látex (Upe – unidade de potência enzimática):

$$\text{Upe} = 1000 \times (\text{E} \times \text{t})^{-1}$$

Onde:

E: miligramas de amostra usados para precipitar 10 ml do substrato (leite desnatado) no tempo t (min)⁽¹⁶⁾.

Os testes foram realizados em triplicata para cada amostra e a média utilizada para fins de apresentação e comparação dos resultados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No desenvolvimento deste trabalho foram utilizadas amostras de papaína obtidas de quatro distribuidores distintos de insumos farmacêuticos do estado de São Paulo (I, II, III e IV), as quais foram comparadas com um padrão com atividade de 6000U/mg (grau farmacopêico – Merck Millipore) e com as especificações descritas na literatura para esse insumo. Essas matérias-primas e o padrão foram avaliados quanto às características organolépticas (sensoriais), solubilidade, pH, teor de umidade, contaminação microbiológica e atividade enzimática. Os resultados dessas avaliações estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Resultados das avaliações das amostras comerciais de papaína.

Amostras/ Avaliações	I	II	III	IV	Padrão
Aspecto	Amorfo	Amorfo	Amorfo	Amorfo	Amorfo
Coloração	Bege claro				
Odor	Característico	Característico	Característico	Característico	Característico
Sol. em água	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Sol. em etanol	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel
Sol. em CHCl ₃	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel
pH	5,33(±0,01)	5,61(±0,01)	5,43(±0,01)	5,20(±0,01)	5,18(±0,01)
Umidade (%p/p)	2,75(±0,35)	1,25(±0,35)	0,50(±0,00)	1,00(±0,00)	3,50(±0,00)
Ativ. enzimática (Upe)	118,1(±2,7)	25,8(±1,3)	69,2(±3,8)	84,2(±2,7)	69,5(±2,7)
Contagem de microrganismos mesofílicos viáveis totais, coliformes totais e fecais, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> (UFC/g)					
TSA (dil. 1:10)	40	10	60	10	<10
Sabouraud (dil. 1:10)	10	<10	<10	<10	<10
MacConkey (dil. 1:10)	0	0	0	0	0
Cetrimida (dil. 1:10)	0	0	0	0	0
Vogel-Johnson (dil. 1:10)	0	0	0	0	0

Sol. = solubilidade; dil. = diluição da amostra avaliada; Os valores entre parênteses se referem ao desvio padrão.

Os resultados das análises organolépticas (sensoriais) para todas as amostras avaliadas (100%) correspondem às características descritas na literatura e são semelhantes ao padrão utilizado. Todas as amostras apresentaram aspecto amorfo, coloração bege claro e com odor característico⁽¹²⁾. Também para todas as amostras (100%), os testes de solubilidade tiveram resultados semelhantes, conforme descrito na literatura e semelhantes ao desempenho do padrão. As amostras se mostraram solúveis em água e insolúveis em etanol e clorofórmio⁽¹²⁾. A análise do pH das soluções das amostras foram comparadas tendo como base a informação disponibilizada na USP 27⁽⁹⁾, onde a variação de pH aceita para papaína, usando para teste uma solução a 2% (p/v), é de 4,6 a 6,2. Observou-se que, para todas as amostras (100%), incluindo o padrão, os valores obtidos estavam dentro dos limites estipulados como normais. Todos esses resultados reforçam a identificação das amostras e descartam a hipótese de falsificação, assim como sua decomposição ou adulteração por substâncias que poderiam alterar o pH da solução analisada.

Com relação ao teor de umidade, todas as amostras (100%) apresentaram resultados dentro dos valores de referência descrito na USP 27⁽⁹⁾ que aceita um teor de umidade perdida em até 7,0%(p/p) em 4 horas de aquecimento à 60°C. Deste modo, os resultados dessas análises mostraram que as amostras não possuem valores de umidade elevados, fato que poderia prejudicar a estabilidade e consequentemente a atividade desse insumo durante sua armazenagem.

Na avaliação microbiológica das amostras de papaína foi utilizado o meio de cultura TSA, para contagem bacteriana e o meio de cultura Sabouraud, para contagem fúngica. As placas apresentaram baixo crescimento de colônias, não ultrapassando limites permitidos pela Farmacopeia Brasileira⁽¹³⁾, os quais determinam limites máximos de contagem total de bactérias aeróbias de 10³ UFC/g e contagem total de fungos e leveduras de 10² UFC/g para substâncias de uso farmacêutico em bases galênicas. Nesses meios de cultura, utilizando as amostras com diluição de 1:100 e 1:1000, não houve qualquer crescimento microbiano ou fúngico. O crescimento de coliformes totais e fecais, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, respectivamente, nos ágar MacConkey, Cetrimida e Vogel-Johnson foi negativo. Esses resultados também respeitam os limites aceitos pela Farmacopeia Brasileira⁽¹³⁾ que estabelece ausência desses microrganismos nesses insumos. Desse modo, todas as amostras avaliadas (100%) estão dentro dos limites microbianos estabelecidos pela legislação vigente. Em comparação, Andrade et al.⁽¹⁷⁾ avaliaram, por meio de análises microbiológicas, uma série de matérias-primas de farmácias de manipulação de Goiânia, incluindo insumos de origem vegetal e concluíram que somente 86,3% das amostras analisadas se encontravam em conformidade com os padrões estabelecidos.

A atividade enzimática é uma característica que varia em função de diversos fatores, como por exemplo, temperatura onde se realiza a catálise, concentração da enzima usada na reação, entre outras. Na avaliação dessa atividade, se alguns desses parâmetros forem padronizados e mantidos inalterados durante a realização dos ensaios, pode-se evidenciar características específicas da amostra testada, como o seu potencial para desempenhar a ação catalítica⁽¹⁸⁾. É fato que a papaína disponível no comércio farmacêutico teria que seguir uma padronização em relação a este quesito. Conforme descrito na USP 27⁽⁹⁾, o grau farmacopêico preconizado para este insumo é de possuir, no mínimo, atividade enzimática de 6000U/mg, baseada na realização de ensaio para detectar a potência digestiva da caseína. No entanto, devido à técnica de análise descrita nesse compêndio ser muito dispendiosa em relação aos reagentes e ao tempo de execução, optou-se por utilizar papaína padrão (Merck Millipore) com essas características de atividade enzimática e comparar os resultados através de uma técnica reprodutível, simples e rápida (Tempo de Coagulação do Leite). Deste modo, observou-se para esse quesito, que há grande variabilidade da atividade enzimática entre as amostras testadas (458%). Sendo assim, ficaram evidentes problemas de padronização desse insumo disponível no mercado. Somente uma das amostras (III) apresentou resultado coincidente com o padrão (em torno de 70 Upe). Duas outras amostras (I e IV) resultaram em valores de atividade enzimática superiores ao padrão (118 e 84 Upe, respectivamente). Esses insumos poderão ser utilizados em formulações farmacêuticas, desde que haja um controle da massa usada com a finalidade

de adequar a atividade enzimática na preparação. A amostra llexibiu atividade enzimática muito inferior ao padrão (em torno de 26 Upe). Neste caso, por estar abaixo do limite mínimo estabelecido, essa amostra não passa nesse teste, sendo inviável sua utilização na área farmacêutica. Portanto, é de 75% a porcentagem de aprovação das amostras de papaína testadas. Em comparação, Engel et al.⁽¹⁹⁾ reprovaram todas as amostras testadas em análises sensoriais, botânicas e físico-químicas realizadas com matérias-primas de origem vegetal obtidas de farmácias de manipulação de municípios catarinenses, evidenciando também grande variabilidade para esse tipo de insumo.

4. CONCLUSÃO

Com base nos resultados das análises realizadas conclui-se que, apesar das amostras não apresentarem problemas relacionados com sua identificação, umidade e contaminação microbiológica, a papaína disponível no mercado merece análise criteriosa, principalmente em relação à atividade enzimática, já que há variabilidade em relação a esse requisito. Este fato pode levar a alterações em relação aos resultados do uso de formulações que incluem esse insumo, no que se refere à segurança de uso e eficácia terapêutica.

5. REFERÊNCIAS

1. Benucci EP, Esti M, Liburdi K. *Effect of wine inhibitors on the proteolytic activity of papain from Carica papaya L. latex*. Biotechnol. Prog. 2015; 31(1):48-54.
2. Santos EP. *Enzimas em cosmetologia*. Cosmetic & Toiletries (edição em português). 2011;13:66-71.
3. Agarwal RM, Yeluri R, Singh C, Munshi AK. *Enamel de proteinization using papacarie and 10% papain gel on shear bond strength of orthodontic brackets before and after acid etching*. J. Clin. Pediatr. Dent. 2015;39(4):348-357.
4. Ribeiro AP, Oliveira BG, Soares MF, Barreto BM, Futuro DO, Castilho SR. *Effectiveness of 2% and 4% papain gels in the healing of venous ulcers*. Rev. Esc. Enferm. USP. 2015; 49(3):394-400.
5. Borella JC, Teixeira JCL. *Avaliação comparativa de certificados de análises de empresas que comercializam tintura de Calendula officinalis L. (Asteraceae)*. Visão Acadêmica. 2013;14(3):26-35.
6. Almeida MLC, Nascimento Filho AP. *Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade*. Rev. Bras. Farm.2010;91(3):119-125.
7. Bonfilio R, Emerick GL, Netto Jr. A, Salgado HRN. *Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade*. Revista Baiana de Saúde Pública. 2010; 34(3):653-664.
8. Degrazio D. *Adapting to biology: maintaining container-closure system compatibility with the therapeutic biologic revolution*. Pharm. Sci. Technol.2015; 69(2):219-235.
9. United States Pharmacopeia: USP 27: The National Formulary: NF 22. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2003.
10. Travessa E, Machado-Santelli GM, Velasco MVR. *Histological evaluation of hair follicle due to papain's depilatory effect*. International Journal of Pharmaceutics. 2007;335(1-2):163-166.

11. Cardoso CMZ. *Manual de controle de qualidade de matérias-primas vegetais para farmácia magistral*. São Paulo: Pharmabooks; 2009.
 12. Ash JE, Budavari S, O'Neill M, Smith A, Heckelman PE, Kinneary J. The Merck Index. 12^a ed. Chapman and Hall. p. 1205. 1996.
 13. Farmacopeia Brasileira. 5a ed. Volume 1. 2010 *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm. Acesso em 26 de junho de 2015.
 14. Bou-Chacra NA, Ohara MT. *Validação de método para avaliação da qualidade sanitária de preparação cosmética de base lipófila*. Braz. J. Pharm. Sci. 2003;39(2):185-194.
 15. Winn Jr. W, Allen SJW, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Koneman - *Diagnóstico microbiológico*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008.
 16. Andrade-Mahecha MM, Morales-Rodriguez O, Martinez-Correa HA. *Estudo do processo de extração de papaína a partir do látex do fruto de mamão* (Caricapapaya L.) cv. Maradol. Acta Agronômica. 2011;60:219-225.
 17. Andrade FRO, Souza AA, Arantes MCB, Paula JR, Bara MTF. *Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais*. Revista Eletrônica de Farmácia. 2005;2(2):38-44.
 18. Silva MR, Rodrigues DF, Lana FDC, Silva VDM, Morais HA, Silvestre MPC. *Perfil peptídico de hidrolisados enzimáticos do concentrado proteico do soro de leite, obtidos pela ação da pancreatina e da papaína*. Nutrire. 2010;35:97-114.
 19. Engel IC, Ferreira RA, Cechinel-Filho V, Meyre-Silva C. *Quality control of drugs with Bauhinia forficata Link* (Fabaceae). Rev. Bras. Farmacogn. 2008;18(2):258-264.
-

INTOXICAÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: PERFIL LOCAL DE SUBNOTIFICAÇÃO AOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE

Lucas Coraça Germano*

Grupo de Vigilância Epidemiológica XXVI de São João da Boa Vista

Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac"

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo - Brasil

*E-mail: lucascgermano@gmail.com

Submetido em: 15/07/2015

Aceito em: 20/10/2015

Publicado em: 31/12/2015

Herling Gregório Aguilar Alonzo

Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas.

Universidade Estadual de Campinas. São Paulo – Brasil

Resumo

No Brasil, as informações disponíveis sobre exposições e intoxicações envolvendo medicamentos são limitadas aos dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), do Sistema Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX), e alguns estudos em grandes hospitais. O objetivo foi analisar as exposições e intoxicações, envolvendo medicamentos, atendidas na Unidade de Urgência e Emergência (UUE) do Hospital Municipal de Itapira-SP ocorridas em 2012. Realizou-se um estudo transversal das exposições medicamentosas a partir da revisão das fichas de todos os atendimentos da UUE. Ocorreram 95.923 atendimentos, dos quais 3.184 eram exposições e intoxicações, destas, 318 (10%) relacionaram-se a medicamentos. Predominaram o gênero feminino (61%), na faixa de 20 a 59 anos (58,2%), as exposições terapêuticas (39,9%) e tentativas de suicídio (19,2%), sem nenhum óbito. Ocorreu suporte do Centro de Atendimento Toxicológico em dois casos e não houve notificação ao SINAN. Três casos de tentativas de suicídio foram encaminhados para acompanhamento após alta. É preciso cautela na avaliação das exposições medicamentosas no Brasil, dadas as semelhanças encontradas entre os dados de Itapira e os do SINAN e o SINITOX. Sugerem-se estudos de farmacovigilância no município, para redução das exposições terapêuticas prejudiciais, e ações de prevenção ao suicídio junto aos serviços de saúde.

Palavras-chave: Intoxicação, Medicamentos, Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, Serviço hospitalar de emergência, Estudos transversais.

Poisoning and adverse drug reactions: local profile of underreporting cases to health information systems

Abstract

In Brazil, the information available on exposures and poisonings involving drugs comes only from the National System of Diseases Notification (SINAN), of the National System of Toxic-pharmacological Information (SINITOX) and some studies in large hospitals. The objective of this study was to analyze exposures and poisonings involving drugs in patients treated in the Emergency Department (ED) of the Municipal Hospital of Itapira-SP, in 2012. We conducted a cross-sectional study of drugs exposure by reviewing the records of all people treated at the ED. There were 95,923 medical assistances, of which 3,184 of these were exposures and poisonings and 318 (10%) were related to drugs. The assistances predominated in females (61%) from 20 to 59 years old (58.2%), therapeutic exposures (39.9%) and suicide attempts (19.2%), with no deaths. In two cases there was assistance by the Poison Control Center with no notification to SINAN. Three cases of suicide attempts were referred

for monitoring after discharge. In Brazil, caution is necessary in the evaluation of drugs exposures, given the dissimilarities found between data of Itapira and those of SINAN and SINITOX. We suggest pharmacovigilance studies in the municipality, in order to reduce harmful therapeutic exposures and suicide prevention actions with health services.

Keywords: Poisoning, Drugs, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Emergency Medical Services, Cross-sectional Studies.

Intoxicaciones y reacciones adversas a medicamentos: perfil local de subnotificación a los sistemas de información en salud

Resumen

En Brasil, las informaciones disponibles sobre exposiciones y intoxicaciones envolviendo medicamentos son limitadas a los datos del Sistema Nacional de Agravios de Notificación (SINAN), del Sistema Nacional de Informaciones Tóxico Farmacológicas (SINITOX), y algunos estudios en grandes hospitales. El objetivo fue analizar las exposiciones y las intoxicaciones, envolviendo medicamentos, atendidas en la Unidad de Urgencia y Emergencia (UUE) del Hospital Municipal de Itapira-SP ocurridas en 2012. Se realizó un estudio transversal de las exposiciones medicamentosas a partir de la revisión de los registros de todos los atendimientos de la UUE. Ocurrieron 95.923 atendimientos, de los cuales 3.184 eran exposiciones e intoxicaciones, y de estos, 318 (10%) estaban relacionados con los medicamentos. Predominaron el género femenino (61%) en el edad de 20 a 59 años (58,2%), las exposiciones terapéuticas (39,9%) y los intentos de suicidio (19,2%), sin muertes. Ocurrió soporte del Centro de Atendimiento Toxicológico en dos casos y sin notificación al SINAN. Tres casos de intentos de suicidio fueron remitidos para acompañamiento después del alta. Necesitamos precaución en la evaluación de las exposiciones a medicamentos en Brasil, dadas las diferencias encontradas entre los datos Itapira y los del SINAN y el SINITOX. Se sugieren estudios de farmacovigilancia en el municipio, para reducir las exposiciones terapéuticas perjudiciales, y acciones de prevención del suicidio junto a los servicios de salud.

Palabras clave: Intoxicación, medicamentos, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados a los medicamentos, servicio de Urgencia en hospital, estudios transversales.

1. INTRODUÇÃO

As exposições tóxicas a agentes químicos compreendem um importante problema de saúde pública, para o qual foi estimada uma carga de doenças que resultou em 4.9 milhões de óbitos no mundo, no ano de 2004, dado ainda subestimado devido ao sub-registro, multiplicidade de agentes químicos disponíveis e de formas de exposição⁽¹⁾.

Os medicamentos estão entre os principais agentes responsáveis pelas intoxicações. Com os avanços da indústria química e farmacêutica, há também o aumento da disponibilidade e acesso a estes produtos, fatores que contribuem para o aumento dos casos⁽²⁾. Até abril de 2015, o *Food and Drug Administration*, catalogava 31.982 apresentações farmacológicas, disponíveis para utilização⁽³⁾.

No Brasil, o Sistema de Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX) aponta os medicamentos como o grupo de agentes responsável pelo maior número de atendimentos entre os Centros de Informação e Atendimento Toxicológico (CIAT), com

27.008 registros no ano de 2012⁽⁴⁾. No mesmo ano, o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) obteve 31.472 registros, 25,9% desses só no estado de São Paulo⁽⁵⁾.

Embora os dados dos principais Sistemas de Informação em Saúde (SIS) brasileiros, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), pareçam significativos nos atendimentos por exposição a medicamentos, eles podem representar apenas uma fatia do problema, de modo que a realidade sobre esses atendimentos nos serviços públicos de saúde pode não estar totalmente esclarecida. Reforça tal hipótese o fato de que, além da discrepância do número de casos entre os SIS, há uma grande diferença de registro de óbitos, pois, enquanto em 2012 no SINAN foram registrados 232 óbitos por medicamentos⁽⁵⁾, no SINITOX foram 81 registros⁽⁶⁾.

Diversos fatores contribuem para a discrepância dos dados entre os SIS, entre eles, as características do próprio processo de notificação. No SINAN, mesmo com a notificação obrigatória, muitos profissionais da saúde subestimam sua importância, enquanto por outro lado, no SINITOX a notificação não é obrigatória, mas cabe aos profissionais de assistência dos serviços de saúde, conhecer o trabalho dos CIATs e identificar a necessidade do contato com esses centros.

Ao considerar que possa existir um perfil de atendimentos por exposições a medicamentos, em hospitais de pequeno e médio porte, diferente do apresentado pelos principais SIS no Brasil, objetivou-se evidenciar o perfil epidemiológico desses atendimentos, na unidade de urgência e emergência de um hospital municipal do interior do estado de São Paulo, pelo período de um ano.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo de dados secundários, no qual foram revisadas as fichas de todos os atendimentos (FA), relatórios de exames laboratoriais e registro de prontuários das internações ocorridas na Unidade de Urgência e Emergência (UUE) do hospital municipal de Itapira-SP; município com 68.537 habitantes, localizado a 163 km da capital São Paulo.

Foram incluídos todos os atendimentos com hipótese diagnóstica de exposição ou intoxicação por medicamentos, no período entre um de janeiro e 31 de dezembro de 2012, sem delimitações de população, não havendo critérios de exclusão.

Os dados foram coletados por meio de um formulário contendo variáveis demográficas (sexo e idade), de caracterização da exposição (circunstância da exposição, tempo de exposição, agente e grupo do agente), de caracterização do atendimento (data, manifestações clínicas, medidas de suporte geral, medidas específicas de tratamento, seguimento após a alta e notificação aos SIS), classificação (exposição, intoxicação, reação adversa, agravo com possível associação e síndrome de abstinência) e desfecho (cura ou óbito), elaborado para este fim.

As definições das classificações foram adaptadas do documento de orientação dos CIATs, proposto pela Fundação Oswaldo Cruz em 1995⁽⁷⁾, e do estudo de Alonzo em 2000, sobre os dados de seis CIATs brasileiros⁽⁸⁾, conforme seguem:

Apenas exposição:

Contato com o produto farmacológico sem indução de alterações clínicas e/ou laboratoriais prejudiciais.

Intoxicações:

Contato com o produto farmacológico que resultou em alterações clínicas e/ou laboratoriais prejudiciais, compatíveis com quadros de exposição tóxica, podendo ser agudas (exposição única até 24 horas, ou repetida por até 15 dias), subcrônicas (repetidas entre 15 dias a três meses) e crônicas (acima de três meses).

Reações adversas:

Exposição terapêutica a produto farmacológico, com indução de alterações clínicas e/ou laboratoriais prejudiciais.

Agravo com possível associação:

Condição clínica e/ou laboratorial possivelmente devida à exposição a produto farmacológico, sem confirmação dessa associação.

Síndrome de abstinência:

Apresentação de alterações clínicas e/ou laboratoriais prejudiciais, devido à suspensão da exposição ao produto farmacológico. Resulta de condição de dependência.

A análise descritiva foi realizada junto ao cálculo dos números absolutos, proporções, medidas de tendência central e de dispersão. O banco de dados foi editado e analisado com auxílio dos softwares Epi Info 7 e Excel 2007 da Microsoft.

Para análise dos agentes tóxicos, os nomes foram padronizados segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical*⁽⁹⁾.

Nos casos em que ocorreu exposição a mais de um agente farmacológico, simultaneamente, foram classificados aqueles de maior importância com base no critério de agente responsável pelo maior número ou intensidade das manifestações clínicas, assim, os agentes analisados foram somente os de maior importância clínica, conforme os quadros apresentados. Os de menor importância não foram analisados.

O estudo atendeu as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos nacionais (CNS 466/12), foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (nº 182.767) e pela Secretaria Municipal de Saúde de Itapira. Os dados foram coletados dos arquivos de assistência e não envolveu participação de entrevistadores ou voluntários. Assim, foi dispensado o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3. RESULTADOS

Dentre os 95.923 atendimentos realizados pela UUE de Itapira em 2012 e causas revisadas, 3.184 (3,3%) corresponderam aos eventos toxicológicos em geral. Destes, 318 (10%) eram exposições e/ou intoxicações por medicamentos, o que correspondeu à taxa de prevalência de 4,6 atendimentos por mil habitantes.

Dos atendimentos por exposição e/ou intoxicações por medicamentos, 39% ocorreram em indivíduos do gênero masculino, com amplitude total das idades de 80 anos (limite inferior menor de um ano) e mediana de 31 anos. Ao gênero feminino corresponderam 61% dos atendimentos, com amplitude total de 86 anos (limite inferior menor de um ano) e mediana de 31,5 anos. Predominaram as faixas etárias de 20 a 39 anos (30,8%) e 40 a 59 anos (27,4%). As demais faixas apresentaram menores proporções, tal como os menores de 1 ano (4,4%), 1 a 4 anos (9,8%), 5 a 9 anos (1,9%), 10 a 14 anos (3,1%), 15 a 19 anos (9,1%), 60 a 64 anos (5,0%), 65 a 69 anos (3,8%), 70 a 79 anos (2,8%) e 80 a 99 anos (1,9%). Quanto aos horários de atendimento, a maior proporção ocorreu no período das 18h às 23h59 (36,1%), seguido das 6h às 11h59 e 12h às 17h59 (28% cada) e da meia noite às 05h59 (7,9%). Entre os dias da semana, o principal em proporção de casos foi o domingo (17,9%), e nos dias de segunda-feira e sábado (14,8% cada), quarta-feira e quinta-feira (14,5% cada), e sexta-feira (13,5%) ocorreram pequenas variações, sendo a terça-feira (10%) o dia que apresentou a menor proporção. Em todos os horários e dias da semana predominaram os casos envolvendo o gênero feminino.

Entre os meses do ano, predominaram novembro (10,4%), março (10,2%), julho (9,7%) e maio (9,1%), seguidos de fevereiro (8,8%), agosto (8,5%), junho (7,5%), janeiro, abril, outubro e dezembro (7,3% cada), e setembro (6,9%).

As principais circunstâncias de exposição foram o uso terapêutico (39,9%), tentativa de suicídio (19,2%), automedicação (11%), acidental (4,4%), indicação leiga/uso indevido (2,2%) e outros (1,3%), e em 22,0% dos atendimentos não foi possível obter esta informação. Em todas as circunstâncias, quando comparadas pelo gênero, foi maior a proporção de atendimentos do feminino, principalmente, nas tentativas de suicídio, com 70,5% (Tabela 1).

Tabela 1: Número e proporção dos atendimentos por exposição e intoxicação a medicamentos, segundo circunstâncias e gênero. Itapira-SP, 2012.

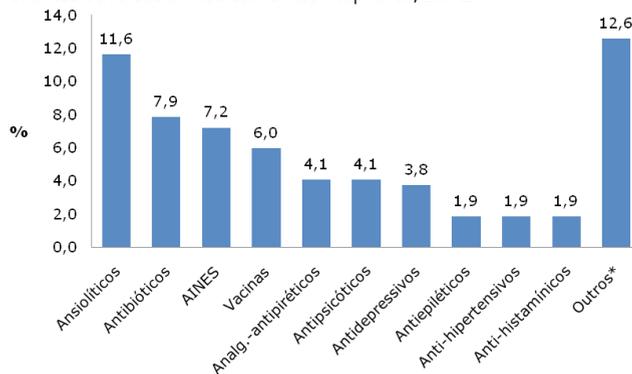
Circunstancia	Masculino	%	Feminino	%	Total	%
Uso terapêutico	55	43,3	72	56,7	127	39,9
Tentativa de suicídio	18	29,5	43	70,5	61	19,2
Automedicação	12	34,3	23	65,7	35	11,0
Acidental	6	42,9	8	57,1	14	4,4
Outras*	5	45,5	6	54,5	11	3,5
Ignorado	28	40,0	42	60,0	70	22,0
Total	124	39,0	194	61,0	318	100,0

*Corresponde às categorias de "indicação leiga/uso indevido, erro de administração, abuso, violência, ocupacional e abstinência".

Quanto ao tipo de exposição, a maioria dos atendimentos decorreu de exposições agudas (73,6%), seguidas das agudas repetidas (7,5%) e crônicas (2,2%). Em 16,7% não havia informação sobre o tipo de exposição.

A partir dos principais agentes farmacológicos envolvidos, ou seja, os responsáveis pelas principais manifestações clínicas e/ou laboratoriais e que motivaram a procura pela assistência médica, foram identificados 28 grupos de agentes farmacológicos, sendo os principais os ansiolíticos (11,6%), antibióticos (7,9%) e anti-inflamatórios (7,2%) (Figura 1 e Tabela 2), e em 37% dos casos não havia registro do nome do medicamento. Do total de expostos, 25% tiveram contato com dois a quatro agentes diferentes (medicamentos e drogas de abuso) e apenas cinco pessoas se expuseram a mais de quatro agentes de forma simultânea, os quais não foram analisados, conforme método adotado.

Figura 1: Proporção dos principais grupos de agentes identificados nos atendimentos por exposição, intoxicação ou eventos adversos a medicamentos. Itapira-SP, 2012.



*Grupos de agentes que apresentaram proporções menores que 1,9% (anestésicos, anticoncepcionais, antidiarreicos, anti-helmínticos, antineoplásicos, antitrombóticos, antivirais, preparações para tosse e resfriados, drogas para constipação, drogas para doenças obstrutivas de vias aéreas, drogas usadas no diabetes, hormônios sexuais, hormônios tireoideanos, neurolépticos, preparações antiobesidade, relaxantes musculares e vitaminas).

Tabela 2: Número e proporção dos princípios ativos identificados nos três principais grupos de agentes envolvidos, entre os atendimentos por exposição, intoxicação e eventos adversos a medicamentos. Itapira-SP, 2012.

Grupo do agente	Princípio ativo	n.	%
Ansiolíticos		37	100,0
	Diazepam	24	64,9
	Clonazepam	10	27,0
	Alprazolam	2	5,4
	Bromazepam	1	2,7
Antibióticos		25	100,0
	Amoxicilina	7	28,0
	Cefalexina	5	20,0
	Sulfametoxazol + Trimetoprima	4	16,0
	Benzilpenicilina	3	12,0
	Norfloxacino	3	12,0
	Ceftriaxona	2	8,0
	Ciprofloxacino	1	4,0
AINES*		23	100,0
	Diclofenaco	14	61,1
	Meloxicam	2	8,7
	Nimesulida	2	8,7
	Acido acetilsalicílico	1	4,3
	Cetoprofeno	1	4,3
	Ibuprofeno	1	4,3
	Naproxeno	1	4,3
	Prednisona	1	4,3

*Anti-inflamatórios não-esteroidais.

Em 87,1% foram registradas manifestações clínicas. No tratamento, as medidas de suporte geral foram realizadas em 73% do total, sendo que a principal foi a administração de medicamentos (71%) e outras medidas foram utilizadas com menor frequência, tais como monitorização cardiorrespiratória (7,9%), suporte respiratório não invasivo (3,5%) e outras (7,5%). Foram realizadas também análises laboratoriais em 5,3% e exames de imagem em 1,6%.

Entre as medidas específicas de tratamento foram utilizados antidotos em três pessoas – em duas o Biperideno foi utilizado para tratamento de intoxicação por Haloperidol, e uma pessoa utilizou o Flumazenil no tratamento de intoxicação por Clonazepam. A análise toxicológica foi solicitada em apenas um atendimento, onde foram pesquisados os medicamentos Fenitoína e Fenobarbital.

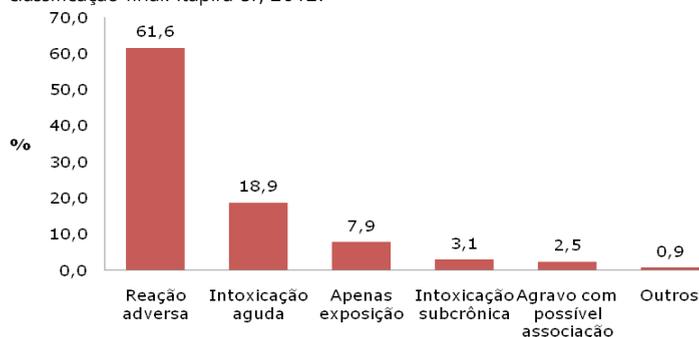
Em 33 (10,4%) atendimentos foi realizada a lavagem gástrica como medida de descontaminação; em dois deles associada com carvão ativado. Desses atendimentos, em 29 a circunstância foi a tentativa de suicídio, e os demais se associaram a

exposição acidental (dois casos), erro de administração, e uso terapêutico. Não foi possível identificar se as medidas específicas foram recomendadas por algum CIAT devido à falta de registros da FA, porém, o contato foi feito em dois atendimentos. Em ambos o CIAT contatado foi o Centro de Controle de Intoxicações de Campinas-SP.

Em 69,8% destes pacientes a alta ocorreu logo após o atendimento, 27,7% permaneceram em observação por até 24h e 2,5% foram internados. Após a alta, 7,9% foram orientados para acompanhamento em outros serviços de saúde. Não ocorreram óbitos.

A maioria dos eventos foi classificada como reação adversa (61,6%) e intoxicação aguda (18,9%), e em 5,1% a classificação foi ignorada devido à falta de informações na FA. Foram classificados agravos com possível associação (2,5%), os casos onde o quadro apresentado foi possivelmente devido à exposição medicamentosa, porém, não foi possível confirmar sua associação (Figura 2).

Figura 2: Proporção de atendimentos por exposição, intoxicação e eventos adversos a medicamentos, segundo classificação final. Itapira-SP, 2012.



*Anti-inflamatórios não-esteroidais.

Em 11% dos pacientes foi registrado algum agravo ou doença de base, no momento do atendimento, tal como infecções de vias aéreas, transtornos mentais e comportamentais, traumas ou doença arterial hipertensiva, por exemplo. Vale salientar, que 60% dos pacientes que apresentaram algum agravo ou doença foram expostos em função de uso terapêutico e os demais em decorrência de acidentes, tentativas de suicídio e automedicação.

4. DISCUSSÃO

A proporção de atendimentos por exposição a medicamentos, entre o total de urgências médicas, em Itapira no ano de 2012, foi semelhante ao apontado na literatura, entre 0,1% e 0,3%^(10,13), porém, tal proporção pode variar a depender do local e tipo de estudo⁽¹⁴⁾.

Quanto às internações por exposição a medicamentos, dentre o total de casos (2,5%), foi menor que a descrita em outros trabalhos^(12,15), e correspondeu a 0,2% do total de internações em geral. Foi comum nos registros das FA e internações conter apenas o agravo, a doença de base em tratamento ou secundária à exposição, e não conter a exposição química na descrição como causa básica, o que pode ter contribuído para a baixa proporção de internações identificadas.

Essa limitação no registro dos dados mencionada pode ter influenciado o valor da taxa de prevalência, de 4,6 atendimentos por mil habitantes, considerada subestimada, mesmo assim, a taxa foi superior à do SINAN e SINITOX em 2012, com 0,17 e 0,14 por mil habitantes, respectivamente^(5,16). Poucos trabalhos citam a taxa de prevalência do agravo. Entre eles, Värnik et al.⁽¹⁷⁾ apontaram a taxa de 1,6 ocorrências por cem mil habitantes, quanto às intoxicações intencionais em 16 países europeus, entre os anos 2000 a 2005.

O predomínio das faixas etárias de 20 a 59 anos (58,9%), e do gênero feminino (61%), são coerentes com outros trabalhos e dados nacionais^(5,18,21). Em geral, o predomínio do gênero feminino pode variar em diferentes locais de estudo e gravidade das exposições⁽²²⁾.

Esse predomínio pode estar associado à circunstância de exposição, como demonstrado na Tabela 1, que ressalta a diferença entre os gêneros, principalmente nas exposições por tentativas de suicídio, automedicação e uso terapêutico, coerentes com a literatura. Ela aponta entre as mulheres uma maior escolha por métodos de suicídio de menor gravidade, tal como são considerados os medicamentos, enquanto homens escolhem métodos mais agressivos^(23,24). Ou como no perfil de automedicação e exposição terapêutica, onde possivelmente a exposição feminina é maior, o que leva a maiores proporções de eventos toxicológicos ou de reações adversas⁽²⁵⁾, como demonstrado no presente estudo.

Diferentemente, os dados de CIATs indicam maior proporção nas faixas etárias jovens⁽²⁶⁾, especialmente, envolvendo crianças de zero a nove anos. Em 2012 essa faixa correspondeu a 38,2% dos atendimentos registrados por tais centros⁽⁴⁾, enquanto em Itapira foram 16% e no SINAN 16,7%⁽⁵⁾. Há dessemelhanças entre as faixas etárias encontradas em Itapira e as registradas nos SIS (Tabela 3).

Tabela 3: Proporção dos atendimentos por exposição a medicamentos, segundo faixas etárias, em Itapira, no SINAN e SINITOX no ano de 2012.

Variáveis	Itapira	SINAN	SINITOX
Faixas etárias			
Menor de um	4,4	2,2	2,9
1 a 4	9,8	10,9	27,8
5 a 9	1,9	3,5	7,5
10 a 14	3,1	5,8	6,4
15 a 19	9,1	14,7	9,3
20 a 39	30,8	41,7	29,1
40 a 59	27,4	17,9	12,9
60 a 64	5,0	1,1	1,6*
65 a 69	3,8	0,7	n.d
70 a 79	2,8	0,9	1,0
80 ou mais	1,9	0,5	0,5
Ign/Branco	0,0	0,1	1,0
Circunstâncias			
Uso terapêutico	39,9	4,2	10,4
Tentativa de suicídio	19,2	59,4	40,3
Automedicação	11,0	5,9	3,2
Acidental	4,4	14,6	32,7

Variáveis	Itapira	SINAN	SINITOX
Outras **	3,5	6,3	10,9
Uso habitual	0,0	3,5	0,0
Ambiental	0,0	0,1	0,1
Prescrição médica inadequada	0,0	0,2	0,5
Tentativa de aborto	0,0	0,3	0,2
Ign/Branco	22,0	5,5	1,7

* Corresponde à faixa etária de 60 a 69 anos para o SINITOX.

** Corresponde às categorias de "indicação leiga/uso indevido, erro de administração, abuso, violência, ocupacional e abstinência".

Considerou-se que a distribuição dos atendimentos pelos intervalos de tempo, durante o dia, seguiram um padrão semelhante ao de uma demanda geral de UUE⁽²⁷⁾, com maioria no período diurno (das 6h às 17h59, com 56%) e primeiro período da noite (36,2%), que juntos somaram 92,2%. Porém, o motivo da maior proporção nas primeiras seis horas do período noturno, em relação aos demais períodos, não está bem esclarecido.

Não ocorreram grandes variações entre os dias da semana, sendo o pico aos domingos (17,9%), e diminuição no decorrer da semana, semelhante a uma demanda geral de UUE⁽²⁸⁾. E entre os meses do ano, observou-se distribuição heterogênea, sem padrão de significado sazonal. Porém, trata-se de uma variável pouco discutida em outros trabalhos. Tal distribuição não foi semelhante à apresentada pelo SINAN (5), no qual há menores variações entre os meses, e predominaram os meses de outubro e agosto como principais.

A maioria dos casos resultou de exposição por uso terapêutico (39,9%), tentativa de suicídio (19,2%) e automedicação (11%), e em 22,1% a circunstância não foi esclarecida. Este perfil é diferente ao de outros estudos sobre o agravo, que apontam as tentativas de suicídio com mais de 50% das ocorrências^(8,13,14,19,22,29-31). Entretanto, a discussão sobre a intencionalidade/circunstância pode ser limitada, devido à lacuna de informações, que de outra forma poderiam incrementar outras proporções e permitir comparar este perfil ao de outros estudos, de forma mais acurada.

A maior proporção de exposições por uso terapêutico decorre possivelmente não somente da ampla disponibilidade de acesso a produtos farmacêuticos pela população em geral, como também pelo ampliado critério de inclusão do estudo, em que se considerou a totalidade dos eventos, sem discriminações por grupos etários ou gravidade. Desta forma, diferenciou-se dos dados dos SIS e de grandes centros hospitalares, que costumam apresentar perfil de maior gravidade, com pouca ou nenhuma visibilidade das exposições terapêuticas e seus danos. Nesse contexto, para que os casos sejam notificados ou recebam suporte dos CIATS, é preciso também que os profissionais da assistência compreendam que os eventos toxicológicos envolvem tais exposições, e não somente as marcadas por sobredoses, como nos acidentes e suicídios. Assim, o método de busca com o critério de inclusão adotado permitiu a identificação de um perfil de exposições terapêuticas, naquele município, que não chegam aos SIS, confirmado pelo fato de terem sido notificados apenas dois casos ao SINITOX (um por tentativa de suicídio e outro por exposição accidental), e nenhum ao SINAN.

Quanto aos grupos de agentes, a elevada proporção classificada como ignorados (37%) se deu ao não registro do dado na FA, o que indica pouca preocupação da equipe na identificação do agente. O principal grupo, os ansiolíticos, sendo o diazepam e o clonazepam os principais agentes (64,9% e 27%, respectivamente), são apontados entre os mais frequentes por outros estudos^(10,18,29,30,32). Antibióticos e imunobiológicos (segundo e quinto principais em Itapira), não costumam aparecer entre os principais nas exposições e intoxicações, porém, estiveram mais relacionados a efeitos adversos do que propriamente às intoxicações neste estudo, já os anti-inflamatórios (quarto principal) e analgésicos/antipiréticos (sexto principal), costumam

aparecer entre os principais nos atendimentos de UUE e CIATs⁽³³⁻³⁵⁾. Outros como os antipsicóticos, antidepressivos e antiepiléticos, têm forte representação nas intoxicações por tentativas de suicídio, e se somados aos ansiolíticos, podem responder por mais de 50% dos agentes envolvidos^(34,36), semelhante a Itapira, onde estes grupos responderam por 55,7% das tentativas de suicídio.

O método adotado de análise dos agentes, conforme quadros clínicos apresentados, poderia ser considerado uma limitação do estudo, dado que 25% dos casos se expuseram a dois ou mais agentes simultaneamente, porém, essa limitação pode ser atenuada pelo fato de que os agentes analisados foram os de maior importância nos quadros apresentados.

Quanto ao tratamento, o predomínio de atendimentos com manifestações clínicas e uso de medicamentos como principal medida terapêutica adotada são características esperadas ao perfil de uma UUE geral, entretanto, nas medidas específicas, o método utilizado para realização das lavagens gástricas (LG) não estava explicitado nos registros, e a instituição não seguia protocolos específicos de atenção ao intoxicado.

Nas prescrições de LG foram empregadas soluções salinas fisiológicas para infusão na sonda gástrica, de 250 mL a 5.000 mL, que deveriam ser infundidas continuamente "in bolus". Não havia detalhes dos procedimentos quanto a sua realização, cuidados e eficácia. É possível que iatrogenias decorrentes da LG sejam frequentes e demasiadas, como discutem Eddleston et al.⁽³⁷⁾ em 2007, estudo no Sri Lanka.

O fato do contato com CIAT ter sido realizado em apenas dois atendimentos, chamou a atenção quanto à elevada subnotificação ao SINITOX, o que correspondeu à taxa de notificação de 6,2 notificações a CIATs para cada mil atendimentos por exposição a medicamentos. A subnotificação ao SINAN foi ainda maior, pois, não ocorreram notificações ao sistema no ano de 2012.

Considerou-se baixa a proporção de encaminhamentos para seguimento após alta, principalmente quando observadas as tentativas de suicídio, onde do total de 61 ocorrências, foi orientado o acompanhamento após a alta em apenas três (4,9%) casos. O acompanhamento após a alta possibilitaria obter detalhes sobre a evolução, incluindo suas características de gravidade e sequelas, e nos casos das tentativas de suicídio, esse acompanhamento se faz extremamente necessário, já que é conhecido que o risco de morte por suicídio é maior entre os que manifestam tentativas ou recidivas anteriores^(23,24), o que ocorreu com três pacientes em Itapira (0,9%), que tentaram suicídio com medicamentos, cada um duas vezes naquele ano.

Não foram registrados óbitos pelo agravo no período, o que não significa que não tenham ocorrido, pois, os casos graves normalmente são registrados pelos agravos secundários ou associados, de modo que a exposição como causa básica não é costumeiramente registrada, mascarando a realidade. Esse fato é demonstrado no registro de óbitos por causas externas, e nelas as intoxicações por medicamentos, agrotóxicos e outros, no Brasil e em outras regiões do mundo. A falta de estudos específicos dificulta a discussão da confiabilidade da causa de óbito para melhor qualificação do registro dessas causas^(34,38,39).

5. CONCLUSÃO

Há um perfil de atendimentos em Itapira, por exposição a medicamentos, que difere do apresentado por outros trabalhos nacionais e internacionais, e dos dados do SINAN e SINITOX, principalmente, quanto às faixas etárias, proporções de eventos adversos relacionados ao uso terapêutico de medicamentos, nas intoxicações por tentativas de suicídio e quanto aos tipos de agentes envolvidos.

Quanto ao tratamento, o perfil de medidas de suporte geral e de temporalidade dos atendimentos assemelha-se ao de uma demanda comum de UUE. Porém, é possível que o tratamento específico seja deficiente e sem utilização de protocolos de atenção ao intoxicado, visto a possibilidade de danos ao paciente em decorrência da LG quando realizada não respeitando critérios adequados. Além disso, na quase totalidade dos casos não houve suporte dos CIATs e orientação para acompanhamento

dos casos de tentativas de suicídio. Entretanto, outros estudos são necessários para confirmar hipóteses sobre qualidade da assistência.

Sugere-se a realização de estudos de farmacovigilância e de morbidades no município, com vistas ao controle e redução das exposições medicamentosas terapêuticas prejudiciais, e trabalhos conjuntos com os serviços de atenção básica e mental para prevenção do suicídio. Os resultados apresentados, embora particulares de Itapira, podem ser extrapolados para outros municípios do país no tocante da reavaliação do panorama das exposições medicamentosas, que é diferentemente apresentado pelos sistemas de informação em saúde e estudos de grandes centros hospitalares.

6. REFERÊNCIAS

1. Prüss-Ustün A, Vickers C, Haefliger P, Bertollini R. *Knowns and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review*. Environ Health. 2011;10:9.
2. Mendonça RT, Marinho JL. *Discussão sobre intoxicações por medicamentos e agrotóxicos no Brasil de 1999 a 2002*. Rev Eletrônica Farmácia [Internet]. 2007 [cited 2015 May 7];2(2). Available from: <http://revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/1950>
3. Center for Drug Evaluation and Research. Drug approvals and databases - Drugs@FDA data files [Internet]. 2015 [cited 2015 May 7]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm079750.htm>
4. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Tabela 7. *Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e faixa etária*. Brasil, 2012 [Internet]. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. 2012 [cited 2015 May 7]. Available from: http://www.fiocruz.br/sinitox/media/Tabela%207_2012.pdf
5. Ministério da Saúde. *TabNet: Intoxicação exógena - Notificações registradas no SINAN net* [Internet]. Sistema Nacional de Agravos de Notificação. 2012 [cited 2015 Apr 15]. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/iexogena/bases/Intoxbrnet.def>
6. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Tabela 12. *Óbitos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e faixa etária*. Brasil, 2012 [Internet]. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. 2012 [cited 2015 May 7]. Available from: http://www.fiocruz.br/sinitox/media/Tabela%2012_2012.pdf
7. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. *Manual de Preenchimento da Ficha de Notificação e de Atendimento - Centros de Assistência Toxicológica*. 1995.
8. Alonzo HGA. *Consultas em seis centros de controle de intoxicação do Brasil: análise dos casos, hospitalizações e óbitos* [PhD thesis]. [Campinas, Brazil]: Universidade Estadual de Campinas; 2000.
9. Norwegian Institute for Public Health, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2015 [Internet]. Anatomical Therapeutic Chemical. 2015 [cited 2015 Apr 15]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
10. Burillo-Putze G, Munne P, Dueñas A, Pinillos MA, Naveiro JM, Cobo J, et al. *National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain*. Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med. 2003;10(2):101-4.
11. Ponampalam R, Tan HH, Ng KC, Lee WY, Tan SC. *Demographics of toxic exposures presenting to three public hospital emergency departments in Singapore 2001-2003*. Int J Emerg Med. 2009;2(1):25-31.

12. Sekhar MS, Adheena Mary C, Anju PG, Hamsa NA. *Study on drug related hospital admissions in a tertiary care hospital in South India*. Saudi Pharm J. 2011;19(4):273–8.
13. Bouzas JC de M. *Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en el Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP) entre los años 2005 y 2008* [Internet] [PhD thesis]. [Santiago de Compostela]: Universidade de Santiago de Compostela; 2012 [cited 2015 May 7]. Available from: https://dspace.usc.es/bitstream/10347/7114/1/rep_331.pdf
14. Lee H-L, Lin H-J, Yeh S-Y, Chi C-H, Guo H-R. *Etiology and outcome of patients presenting for poisoning to the emergency department in Taiwan: a prospective study*. Hum Exp Toxicol. 2008;27(5):373–9.
15. Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, van den Bemt PMLA, HARM Study Group. *Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands*. Arch Intern Med. 2008;168(17):1890–6.
16. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Tabela 5. *Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e trimestre*. Brasil, 2012. [Internet]. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. 2012 [cited 2015 May 7]. Available from: http://www.fiocruz.br/sinitox/media/Tabela%205_2012.pdf
17. Värnik A, Sisask M, Värnik P, Wu J, Kõlves K, Arensman E, et al. *Drug suicide: a sex-equal cause of death in 16 European countries*. BMC Public Health. 2011;11(1):61.
18. Amorim AM. *Intoxicações por medicamentos em hospitais de emergência da região metropolitana do Rio de Janeiro, 2001 a 2004* [Internet] [Master's thesis]. [Rio de Janeiro]: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2006 [cited 2015 May 7]. Available from: <http://www.iesc.ufrj.br/posgrad/posgraduacao/teses/AlessandraAmorim2006.pdf>
19. Oliveira DH de, Suchara EA. *Intoxicações medicamentosas em hospital público de Barra do Garças – MT, no período de 2006 a 2009*. Rev Ciênc Médicas E Biológicas. 2014;13(1):55–9.
20. Zöhre E, Ayrik C, Bozkurt S, Köse A, Narci H, Çevik İ, et al. *Retrospective analysis of poisoning cases admitted to the emergency medicine*. Arch Iran Med. 2015;18(2):117–22.
21. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Tabela 8. *Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e sexo*. Brasil, 2012 [Internet]. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. 2012 [cited 2015 May 7]. Available from: http://www.fiocruz.br/sinitox/media/Tabela%208_2012.pdf
22. Mota DM, Melo JRR, de Freitas DRC, Machado M. *Profile of mortality by intoxication with medication in Brazil, 1996-2005: portrait of a decade*. Ciênc Saúde Coletiva. 2012;17(1):61–70.
23. Huang Y-C, Wu Y-W, Chen C-K, Wang L-J. *Methods of suicide predict the risks and method-switching of subsequent suicide attempts: a community cohort study in Taiwan*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:711–8.
24. Owens D, Wood C, Greenwood DC, Hughes T, Dennis M. *Mortality and suicide after non-fatal self-poisoning: 16-year outcome study*. Br J Psychiatry. 2005;187(5):470–5.
25. Asseray N, Ballereau F, Trombert-Pavio B, Bouget J, Foucher N, Renaud B, et al. *Frequency and Severity of Adverse Drug Reactions Due to Self-Medication: A Cross-Sectional Multicentre Survey in Emergency Departments*. Drug Saf. 2013;36(12):1159–68.
26. Margonato FB, Thomson Z, Paoliello MMB. *Acute intentional and accidental poisoning with medications in a southern Brazilian city*. Cad Saúde Pública. 2009;25(4):849–56.

27. Carret MLV, Fassa AG, Paniz VMV, Soares PC. *Characteristics of the emergency health service demand in Southern Brazil*. Ciênc Saúde Coletiva. 2011;16 Suppl 1:1069–79.
 28. Oliveira GN, Silva M de FN, Araujo IEM, Filho MAC. *Perfil da população atendida em uma unidade de emergência referenciada*. Rev Latino-Am Enfermagem [Internet]. 2011 [cited 2015 May 7];19(3). Available from: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n3/pt_14
 29. Bertasso-Borges MS, Riggio JG, Furini AA da C, Gonçalves RR. *Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos registrados no CEATOX de São José do Rio Preto, no ano de 2008*. Arq Ciênc Saúde. 2010;35–41.
 30. Sorodoc V, Jaba IM, Lionte C, Mungiu OC, Sorodoc L. *Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi County, Romania*. Hum Exp Toxicol. 2011;30(12):1896–903.
 31. Kara H, Bayir A, Degirmenci S, Kayis SA, Akinci M, Ak A, et al. *Causes of poisoning in patients evaluated in a hospital emergency department in Konya, Turkey*. J Pak Med Assoc. 2014;64(9):1042–8.
 32. Verstraete AG, Buylaert WA, Blondeel L. *Use of benzodiazepines in the general population and their involvement in acute self-poisoning cases*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1998;7(6):403–10.
 33. Willy M, Kelly JP, Nourjah P, Kaufman DW, Budnitz DS, Staffa J. *Emergency department visits attributed to selected analgesics, United States, 2004-2005*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18(3):188–95.
 34. Xiang Y, Zhao W, Xiang H, Smith GA. *ED visits for drug-related poisoning in the United States, 2007*. Am J Emerg Med. 2012;30(2):293–301.
 35. Veale DJH, Wium CA, Müller GJ. *Toxicovigilance. I: A survey of acute poisonings in South Africa based on Tygerberg Poison Information Centre data*. South Afr Med J. 2013;103(5):293–7.
 36. Bernardes SS, Turini CA, Matsuo T. *Profile of suicide attempts using intentional overdose with medicines, treated by a poison control center in Paraná State, Brazil*. Cad Saúde Pública. 2010;26(7):1366–72.
 37. Eddleston M, Haggalla S, Reginald K, Sudarshan K, Senthilkumaran M, Karalliedde L, et al. *The Hazards of Gastric Lavage for Intentional Self-Poisoning in a Resource Poor Location*. Clin Toxicol Phila Pa. 2007;45(2):136–43.
 38. Chang S-S, Sterne JAC, Lu T-H, Gunnell D. *“Hidden” suicides amongst deaths certified as undetermined intent, accident by pesticide poisoning and accident by suffocation in Taiwan*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2009;45(2):143–52.
 39. Jesus T, Mota E. *Fatores associados à subnotificação de causas violentas de óbito*. Cad Saúde Colet. 2010;18(3):361–70.
-

PLANEJAMENTO ESTRATÉGICO SITUACIONAL APLICADO À ATENÇÃO FARMACÊUTICA: EXPERIÊNCIAS E POSSIBILIDADES*

Silvana Teresinha Giacobbo

Serviço de Atenção Especializada (SAE), Ambulatório de Dermatologia Sanitária
Secretaria Estadual de Saúde/Rio Grande do Sul, Brasil

Submetido em: 15/07/2015

Aceito em: 01/10/2015

Publicado em: 31/12/2015

Cristiane Barelli

Universidade de Passo Fundo, Faculdade de Medicina
Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil (autor para correspondência)

*E-mail: silvana.giacobo@hotmail.com

Carla Beatrice Crivellaro Gonçalves e Siomara Regina Hahn

Universidade de Passo Fundo, Instituto de Ciências Biológicas, Curso de Farmácia
Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil

Resumo

O objetivo deste estudo de caso é relatar e avaliar a construção do plano operativo para implementação da atenção farmacêutica na rede básica de saúde do município de Tapera, Rio Grande do Sul (RS). Dentre as dificuldades vivenciadas pela assistência farmacêutica na unidade de saúde o problema prioritário foi a má adesão ao tratamento medicamentoso por parte dos usuários. A metodologia adotada como proposta de intervenção foi a concepção matusiana do Plano Estratégico Situacional (PES), incluindo os momentos explicativo, normativo, estratégico e tático-operacional. A imagem-objetivo projetada pelos atores que discutiram o PES foi a monitorização adequada dos portadores de doenças crônicas não transmissíveis, com quadros clínicos compensados, fator determinante para o aumento da expectativa e da qualidade de vida, além da diminuição de agravos e de custos para o sistema de saúde. A integração do profissional farmacêutico na rotina de atendimento aos hipertensos e diabéticos após a implementação do PES, por meio da orientação farmacêutica, resultou no desenvolvimento de ações conjuntas, com a equipe de saúde da família, otimizando a adesão ao tratamento farmacológico e promovendo o uso racional de medicamentos.

Palavras-chave: Assistência farmacêutica, gestão em saúde, planejamento estratégico situacional, atenção farmacêutica, doenças crônicas não transmissíveis.

Strategic planning situational applied to pharmaceutical care: experiences and possibilities

Abstract

The objective of this case study is to describe and evaluate the construction of the operational plan for implementation of pharmaceutical care in primary health care in the city of Tapera, Rio Grande do Sul. Among the difficulties experienced by the pharmaceutical care at the clinic the priority problem was poor adherence to drug treatment by the patients. The methodology adopted as an intervention proposal was matusiana design of the Situational Strategic Plan (PES), including explanatory, normative, strategic and tactical-operational times the target image projected by the actors who discussed the PES was the appropriate monitoring of patients with diseases non-communicable diseases chronic, compensated with medical conditions, determining factor for the increase in expectation and quality of life, beyond the reduction of harm and costs to the health system. The integration of pharmacists in routine care for hypertension and diabetes after the implementation of PES, through

pharmaceutical orientation has resulted in the development of joint actions with the family health team, optimizing adherence to pharmacological treatment and promoting the use rational drug.

Keywords: Pharmaceutical services, health management, Situational strategic planning, pharmaceutical care, chronic diseases.

Planificación estratégica situacional aplicada a la atención farmacéutica: experiencias y posibilidades

Resumen

El objetivo de este estudio de caso es describir y evaluar la construcción del plan operativo para la implementación de la atención farmacéutica en la red primaria de salud del municipio de Tapera, Río Grande do Sur (RS). De entre las dificultades experimentadas por la atención farmacéutica en la clínica el problema prioritario era mala adherencia al tratamiento farmacológico por los usuarios. La metodología adoptada como una propuesta de intervención fue la concepción matusiana del Plan Estratégico Situacional (PES), incluyendo los momentos explicativos, normativos, estratégicos y táctico-operacional. La imagen-objetivo proyectada por los actores que discutieron el PES fue el monitorizado adecuadamente de los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles, con cuadros clínicos compensados, factor determinante para el aumento de la expectativa y de la calidad de vida, además de la reducción de los daños y de los costos para el sistema de salud. La integración de los farmacéuticos en la atención de rutina para la hipertensión y la diabetes después de la implementación del PES, a través de la orientación farmacéutica, se ha traducido en el desarrollo de acciones conjuntas, con el equipo de salud de la familia, la optimización de la adherencia al tratamiento farmacológico y la promoción del uso racional de los medicamentos.

Palabras clave: Asistencia farmacéutica, gestión en salud, planificación estratégica situacional, atención farmacéutica, enfermedades crónicas no transmisibles.

1. INTRODUÇÃO

A atenção farmacéutica, como prática desenvolvida no âmbito da assistência farmacéutica, pode ser considerada no Brasil como uma atividade recente que desperta interesse e se incorpora gradualmente nas ações dos farmacêuticos no país⁽¹⁾.

A concepção dessa prática tem origem no trabalho de farmacêuticos hospitalares nos Estados Unidos, na década de 70, que passam a atuar clinicamente na terapêutica do paciente. Entretanto, foi somente em 1990 que os americanos Hepler e Strand⁽²⁾ iniciam a publicação de vários trabalhos apontando para uma nova atribuição do profissional farmacêutico. Esses autores defendem “a adoção de um enfoque centrado no paciente e o desenvolvimento de uma relação terapêutica na qual o paciente e o profissional trabalhem juntos para resolver os problemas relacionados aos medicamentos”. Também orientam que seja assumida a responsabilidade sanitária de prevenir a morbidade com os medicamentos, incluindo as atividades relacionadas ao seu uso seguro e racional.

A construção do conceito de atenção farmacéutica adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), tal como o conhecemos hoje, converge com a concepção americana e foi divulgada por meio da Declaração de Tóquio em 1993. Portanto, para a Organização Panamericana de Saúde e Organização Mundial da Saúde (Opas-OMS)⁽³⁾, a atenção farmacéutica é definida como “um compêndio das atitudes, dos comportamentos, dos compromissos, das inquietações, dos valores éticos, das funções,

dos conhecimentos, das responsabilidades e das destrezas do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com o objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente”.

Em 2001, ao formular as diretrizes para o desenvolvimento da atenção farmacêutica, os espanhóis ampliam esse conceito incluindo as atividades tradicionais no novo modelo. Assim, a dispensação, a indicação de medicamentos que não necessitam de prescrição, a educação sanitária, a farmacovigilância, o segmento farmacoterapêutico e todas as atividades que se relacionam com o uso racional de medicamentos passam a integrar as ações do denominado Consenso Espanhol para a Atenção Farmacêutica⁽⁴⁾.

No Brasil, a concepção filosófica, que no decorrer das duas últimas décadas norteou a construção Sistema Único de Saúde (SUS), como sistema universal, integral, equânime, de qualidade, e com participação popular, permeia também as definições de Assistência Farmacêutica. Os documentos intitulados Política Nacional de Medicamentos e Política Nacional da Assistência Farmacêutica, publicados respectivamente em 1998 e 2004, contemplam diretrizes amplas que abordam desde a pesquisa e produção de fármacos até a garantia de utilização racional e segura dos medicamentos pelos usuários⁽⁵⁻⁶⁾.

O Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica foi proposto em 2002 e, como no modelo espanhol, as atividades relacionadas ao paciente foram consideradas e estabelecidas no que se denominou de macrocomponentes, quais sejam: “educação em saúde, orientação farmacêutica, dispensação, atendimento farmacêutico, acompanhamento/ seguimento farmacoterapêutico, registro sistemático das atividades e mensuração e avaliação dos resultados”⁽⁷⁾. Aproximando-se dos princípios do SUS, o consenso brasileiro inclui como atividade profissional do farmacêutico; compromissos e responsabilidades com a prevenção de doenças, a promoção e recuperação da saúde de forma integrada à equipe de saúde.

Desde então, as principais experiências de incorporação das atividades de atenção farmacêutica na atuação rotineira desse profissional estão vinculadas às doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), especialmente a hipertensão arterial e diabetes⁽⁸⁻¹³⁾.

Em Goiânia, Goiás, foi realizado o acompanhamento de 50 pacientes durante 12 meses no âmbito da Estratégia de Saúde da Família⁽⁹⁾. Desses, 80% apresentavam mais de uma patologia associada, com predomínio de hipertensão arterial sistêmica, e 92% utilizavam dois ou mais fármacos simultaneamente. Os autores detectaram 154 Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM), com incidência de 3,1 PRM por paciente, sendo o mais frequente a falta de efetividade na terapêutica (49%), sendo 26,3% desses devido à falta de adesão ao tratamento. O diagnóstico realizado revelou a necessidade de seguimento farmacoterapêutico para os pacientes portadores de doenças crônicas.

Castro et al.⁽⁸⁾ descrevem a experiência de seguimento farmacoterapêutico realizada por farmacêuticos no Ambulatório de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, desde 2001, na qual evidenciam o sucesso na diminuição da pressão arterial de pacientes hipertensos não controlados.

Um estudo realizado no Paraná⁽¹²⁾ com pacientes portadores de diabetes tipo 2 demonstrou que a consulta farmacêutica realizada a cada quadrimestre foi capaz de melhorar os parâmetros bioquímicos dos pacientes e minimizar fatores de risco importantes para agravos relacionados à complicações diabéticas. Os pesquisadores identificaram reduções na glicemia ($P < 0,0001$), hemoglobina glicada ($P = 0,0022$), colesterolemia ($P = 0,0072$) e pressão arterial ($P < 0,0001$).

Logo, essas patologias são eleitas para intervenções de saúde por critérios de elevada prevalência. Além de demandarem acompanhamento sistemático da equipe de saúde e do tratamento, baseiam-se em medidas farmacológicas e não farmacológicas, passíveis de intervenção farmacêutica. As medidas não farmacológicas, em geral, estão ligadas a mudanças no estilo de vida e as farmacológicas, ao uso regular e contínuo de um ou mais fármacos, pressupondo a adesão ao tratamento. A função desses fármacos, em geral, é o controle dos sintomas e a prevenção de agravos (prevenção terciária e quaternária)^(3,8-13).

Nesse contexto, as dificuldades de adesão ao tratamento aparecem como um problema que merece especial atenção das equipes de saúde e um desafio para o cuidado integral e resolutivo em saúde.

Segundo a OMS⁽¹⁴⁾, o grau de coincidência entre a orientação médica/equipe de saúde e o comportamento do paciente é considerado adesão ao tratamento. Outros autores⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ definem adesão como a habilidade do paciente em desenvolver um papel ativo frente ao seu tratamento. Porém, a Organização Mundial da Saúde considera que a adesão ao tratamento não se resume ao comportamento do paciente frente a uma prescrição; é multifatorial e incluem aspectos referentes ao sistema de saúde, fatores socioeconômicos, além de aspectos relacionados ao tratamento, ao paciente e à própria doença⁽¹⁴⁾.

A compreensão de que adesão a um tratamento é multicausal foi a premissa do planejamento estratégico situacional desenvolvido neste trabalho, propiciando o desenvolvimento das ações de Atenção Farmacêutica na Unidade Básica de Saúde Centro, do município de Tapera, no Estado do Rio Grande do Sul.

O objetivo desse estudo de caso é relatar o processo de implementação da atenção farmacêutica no município de Tapera, RS, a partir da aplicação do Planejamento Estratégico Situacional. Também foram identificadas as fragilidades e potencialidades decorrentes do processo participativo e interativo entre todos os atores envolvidos no serviço, a negociação e pactuação de ações e responsabilidades com base na análise do contexto local.

2. METODOLOGIA

O trabalho é resultante do desenvolvimento de um plano operativo de intervenção na rede municipal de saúde de Tapera, RS, pelo Curso de Especialização em Gestão da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde⁽¹⁹⁾. Trata-se de um estudo de caso fundamentado por meio da pesquisa avaliativa em saúde, com caráter observacional e enfoque quantitativo e qualitativo⁽²⁰⁻²¹⁾. Foi realizado de janeiro a setembro de 2012.

O plano operativo desenvolvido nesse estudo de caso foi elaborado a partir da concepção do Planejamento Estratégico Situacional (PES)⁽²²⁻²³⁾. Esse método representa uma das três vertentes do planejamento estratégico latino-americano que faz a ruptura com o planejamento normativo tradicional. Considera o ato de planejar como a ciência ou a arte de construir maior governabilidade a partir da análise dos elementos em cena. Atores, situações e ações formam um complexo que, partindo do diagnóstico da realidade, busca a construção de um cenário ideal, definido como imagem-objetivo⁽²²⁾.

O processo de planificação situacional definido por Matus é composto por quatro elementos⁽²⁰⁾:

- a) Momento explicativo, que se refere à construção de explicações para fundamentar a própria ação e interferir e compreender a ação dos componentes;
- b) Momento normativo, que se refere à seleção das operações e ações necessárias para atingir os objetivos;
- c) Momento estratégico que se refere a explorar diferentes modos de jogar, considerando os oponentes e os aliados, para incorporar viabilidade ao plano;
- d) Momento tático-operacional que é o momento da ação. Esta, porém, nunca é a mera execução do plano, mas uma adaptação deste às circunstâncias do momento.

Embasados nesta concepção teórica, a construção do plano operativo, tema deste estudo, teve como preocupação inicial o desenvolvimento de um trabalho que fosse capaz de identificar as lacunas na assistência farmacêutica no local da pesquisa e propor ações organizadas para o seu enfrentamento.

2.1 Caracterização do local do estudo

O município de Tapera está localizado na região norte do Rio Grande do Sul, a 280 quilômetros da capital Porto Alegre. Tem uma população estimada para 2014 de 10.796 habitantes e 95,9% de cobertura na Estratégia de Saúde da Família (ESF) desenvolvida por quatro equipes⁽²⁴⁾.

O local definido para o estudo de caso foi a farmácia vinculada à Unidade Básica de Saúde Centro. Nesse espaço, além de uma equipe de ESF, estão abrigados o Pronto Atendimento Municipal, algumas especialidades médicas, o laboratório de análises clínicas, o setor de fisioterapia, fonoaudiologia, assistência social, a equipe de saúde mental e a estrutura administrativa da Secretaria Municipal de Saúde.

Na ocasião do desenvolvimento do estudo de caso, a organização dos serviços municipais de saúde, além da farmácia UBS Centro, contava com duas farmácias públicas com dispensação de medicamentos da lista básica. A dispensação dos psicotrópicos e dos medicamentos dos componentes especiais, especializados e estratégicos ocorria centralizada na UBS Centro.

A farmácia central, além da atividade de dispensação, é responsável por todas as etapas da assistência farmacêutica: seleção, programação, encaminhamento para aquisição, recebimento, armazenamento e distribuição para as outras unidades de saúde.

Algumas ações no âmbito da atenção farmacêutica eram realizadas pela farmacêutica local, com destaque para a orientação farmacêutica e ações de educação em saúde desenvolvidas junto a alguns grupos de usuários da rede pública. Percebe-se, entretanto, persistência de problemas de baixa adesão ao tratamento farmacológico por uma importante parcela de usuários de medicamentos na forma crônica, assistidos por este serviço.

Esse setor foi eleito para o desenvolvimento do plano operativo pelas seguintes razões: é o local de atuação da farmacêutica, no qual a profissional possui maior governabilidade, concentra o maior número de atendimentos farmacêuticos do município, está politicamente e geograficamente próximo aos gestores da Secretaria Municipal, e possui a melhor estrutura física e de recursos para o desenvolvimento do plano. Além disso, dentre os locais de dispensação de medicamentos vinculados à rede pública de saúde, a Farmácia Centro é o local que possui relação direta com o maior número de prescritores.

Quanto aos aspectos éticos este estudo de caso seguiu integralmente as normas e diretrizes regulamentadas pelo Conselho Nacional de Saúde por meio da Resolução Nº196/1996⁽²⁵⁾.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao considerar que gestão é um processo técnico, político e social capaz de produzir resultados, apostou-se na construção de um plano cuja operacionalização fosse capaz de produzir impacto epidemiológico e sanitário no município⁽²⁶⁻²⁷⁾.

Aumentar a qualidade e a expectativa de vida dos portadores de doenças crônicas não transmissíveis, por meio de ações articuladas com toda a equipe da saúde da unidade básica, utilizando apenas os recursos disponíveis, foi o desafio proposto para a produção de resultados.

O processo político e social do PES pôde ser vivenciado na condução do processo de mobilização dos atores envolvidos, motivados pela possibilidade de rearranjos nas rotinas rumo ao aumento da qualidade da assistência à saúde.

Dados semelhantes foram observados por Santana e colaboradores ao descrever a experiência de utilização do PES para superação de dificuldades na seleção de medicamentos em hospitais públicos de Sergipe⁽²⁷⁾.

3.1 Momento explicativo

O momento explicativo visa primordialmente realizar a apreciação da situação que, para Matus, “conduz aos objetivos, e os objetivos à seleção de problemas e ao aprofundamento da explicação”⁽²³⁾.

Assim, para realizar o diagnóstico situacional da assistência farmacêutica foi proposta a realização de uma oficina com a participação da equipe de saúde da unidade básica. Nessa reunião, deveriam ser elencados e priorizados os problemas vinculados ao escopo do plano operativo. Otimizando os recursos disponíveis, optou-se por realizar a oficina na reunião ordinária semanal da equipe da UBS Centro, espaço considerado adequado, uma vez que o mesmo concentra os atores importantes para a gestão da unidade de saúde. Além disso, as agendas e as rotinas do serviço estão estruturadas para esta atividade, há uma cultura de discussão dos problemas neste fórum e a maioria dos atores importantes para o desenvolvimento da oficina geralmente resistem em participar de reuniões extras.

A proposta da reunião foi exposta à chefia da unidade e à direção da Secretaria, tendo como meta também sensibilizar e buscar o apoio desses atores estratégicos, não só para a oficina em si, mas para a avaliação do serviço de farmácia do município e a construção de um plano operativo a partir da ótica do planejamento estratégico situacional.

Procedeu-se, então, o contato individual com cada um dos participantes, explanando a metodologia e objetivos da oficina. Nesse momento vários atores convidados colaboram com sugestões. Leite e Guimarães⁽¹⁹⁾ afirmam que a gestão é um processo dinâmico e contínuo de interação entre distintos saberes, recursos e pessoas, com dispares ideologias e compreensões de mundo e das necessidades que devem ser priorizadas. Logo, as sugestões propostas foram valorizadas e incorporadas à dinâmica da oficina.

Foi elaborado um material audiovisual com os principais elementos de PES e sua importância nos serviços de saúde, contextualizando-as à realidade local. O conceito de cada um dos parâmetros utilizados na matriz de priorização dos problemas mereceu destaque no material elaborado.

A primeira oficina foi realizada em janeiro de 2011, com a presença dos seguintes profissionais: diretora de saúde da Secretaria, equipe da ESF (médico, enfermeira e odontóloga), dois psicólogos, três técnicos de enfermagem e dois atendentes de farmácia. Por se tratar de um período de férias, a participação de outros profissionais ficou comprometida, tais como da assistente social, fonoaudióloga, fisioterapeuta, secretária e da técnica em higiene bucal.

A natureza das intervenções realizadas pelos participantes da oficina após a explanação inicial foi diversificada, sendo relativa às concepções de saúde, à importância do planejamento, à realidade local vinculada aos conceitos acadêmicos apresentados e à interface da assistência farmacêutica com os setores/áreas presentes na reunião, em especial a saúde mental.

A discussão entre os participantes abrangeu desde as características e perfis dos usuários da UBS até os aspectos administrativos e gerenciais da unidade de saúde. Consideramos relevante a importância dada por vários atores ao planejamento em saúde.

A partir da compilação dos relatos, foi organizada a matriz de priorização com treze problemas elencados. Esta foi apresentada aos participantes que, um a um, atribuíram valor a cada problema, justificando-os. Considerando os critérios magnitude, transcendência, vulnerabilidade, urgência e factibilidade elencou-se como prioritário o problema de falta de adesão ou descontinuidade de tratamento, principalmente por usuários de medicamentos de tratamento crônico.

A partir da escolha do problema, o entendimento foi que de as alianças deveriam ser construídas com os profissionais da área clínica (médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem), tanto da ESF como do Pronto Atendimento, já que esses possuem interesse na solução do problema eleito. A definição dos descritores e a organização do diagrama de causas e consequências – “espinha de peixe” – passaram a ser organizados com a colaboração da enfermeira da unidade de saúde (figura 1).

Os descritores foram definidos a partir dos processos de trabalho da equipe de saúde que atuava no pronto atendimento. Nesse local, frequentemente são atendidos usuários com crises hipertensivas, angina, sintomas iniciais de infarto ou acidente

vascular encefálico, em hipo ou hiperglicemia, em crise asmática ou surto psicótico, agravos possivelmente decorrentes do manejo inadequado das doenças crônicas.

O relato de usuários que não usam corretamente os medicamentos também serviu de base para um dos descritores, bem como a contagem de comprimidos restantes na sacola de medicamentos, confrontando com a posologia prescrita e com a data da última dispensação. A imagem-objetivo foi elaborada a partir do entendimento de qual seria a situação ideal para os usuários de medicamentos contínuos relacionados ao manejo de doença crônica.

A proposta da espinha de peixe (figura 1) foi apresentada em nova reunião de equipe para contribuições e aprovação do grupo legitimando essa etapa do PES.

O fato de visualizar o problema em uma imagem organizada com causas, consequências e cenário ideal, foi considerado fundamental para o convencimento e a sensibilização dos atores em direção à construção da imagem-objetivo. Houve manifestações quanto a possíveis ações mitigadoras que foram acolhidas e, na medida do possível, incorporadas ao planejamento da implementação da atenção farmacêutica no município.

Merece destaque a participação, na segunda oficina, de uma médica com experiência em Saúde da Família, que manifestou comprometimento para o alcance do cenário proposto como imagem-objetivo.

O resultado dos trabalhos realizados durante as duas etapas da oficina foram apresentados à direção da Secretaria Municipal que registrou apoio para o enfrentamento do problema priorizado, manifestando concordância com a implementação da atenção farmacêutica no serviço.

A partir dessas definições, a elaboração das matrizes dos momentos normativo estratégico e tático-operacional passou a ocorrer de forma concomitante à execução de várias ações que viabilizaram as condições objetivas para o início da implementação da atenção farmacêutica na unidade de saúde. Assim, foi disparado um processo dinâmico no qual a execução e o planejamento ocorreram no mesmo tempo e espaço, em ritmos variáveis.

3.2 Momento normativo

Nas etapas do PES, esse momento se refere à seleção das operações e ações necessárias para atingir os objetivos. O plano adquire a forma de propostas de decisão que devem ser tomadas a partir da situação inicial^(19,22-23,27).

O momento normativo inicia com a definição do objetivo geral do plano operativo estabelecido a partir da causa e consequência convergentes do problema priorizado. Nesse estudo de caso, o objetivo foi implantar a atenção farmacêutica no município visando aumentar a qualidade e a expectativa de vida dos portadores de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).

Os objetivos específicos foram relacionados a partir das causas e consequências definidas na espinha de peixe, divididos em três blocos: garantia de acesso aos medicamentos; estabelecimentos de rotinas e desenvolvimento de capacitações/formações para identificar usuários com dificuldades de adesão ao tratamento e implementação da atenção farmacêutica propriamente dita, por meio da oferta de orientação farmacêutica, seguimento farmacoterapêutico e intervenções educativas em saúde (individuais e/ou coletivas).

Procedeu-se a estruturação da matriz do momento normativo com a descrição das operações e ações. É importante registrar que algumas operações passam a ser implementadas concomitantemente à sua elaboração, uma vez que o cenário possibilitava a testagem de sua factibilidade e vulnerabilidade.

3.3 Momento estratégico

Estabelecidos os objetivos, suas operações e ações, partiu-se para a análise de viabilidade e factibilidade. Assim, foram avaliadas, a governabilidade, a partir da estrutura de poder e apoio dos gestores, e a existência ou a possibilidade de obtenção de recursos de todas as ordens para a execução do plano.

Nessa fase, consolidou-se a percepção de que o maior investimento necessário para alcançar os objetivos propostos seria garantir o comprometimento dos trabalhadores de saúde envolvidos no processo.

Investir na força dos argumentos de que uma nova abordagem, denominada atenção farmacêutica, pode contribuir para a melhor adesão dos portadores de doenças crônicas ao tratamento farmacológico foi a estratégia utilizada para sensibilização dos gestores, médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, auxiliares de farmácia e agentes comunitários de saúde.

Nessa fase ficou evidente que, se por um lado os recursos financeiros necessários para a operacionalização do plano são mínimos, por outro os recursos de tempo, dedicação e parceria entre os colegas de equipe são determinantes para o sucesso do trabalho. Nesse contexto, ações de educação permanente, elaborar e implantar rotinas, com a participação da chefia da unidade de saúde, foram consideradas ações imprescindíveis para assegurar a implementação do plano operativo. Dessa forma, mobilizar recursos humanos a partir de argumentos consistentes foi o maior investimento realizado no momento estratégico.

3.4 Momento tático-operacional

A última fase da estruturação do plano operativo foi dedicada à definição das responsabilidades individuais dos atores envolvidos, dos recursos financeiros necessários, dos prazos de execução e da construção dos indicadores de monitoramento e avaliação das ações e operações propostas.

A construção da matriz final foi facilitada pelo fato de que uma parte considerável já estava pactuada e várias operações estavam estruturadas. Encontrava-se em andamento as atividades propostas nos objetivos específicos, referentes à sensibilização e capacitação dos profissionais de nível médio, de realização de intervenções educativas em saúde, de orientação farmacêutica, além do estabelecimento de referência e contrarreferência com os prescritores da unidade de saúde.

Nesse momento foi necessário investir nas atividades que remetiam à manutenção das rotinas implantadas e consolidação do processo, bem como nos procedimentos necessários à avaliação do trabalho em andamento.

Em relação ao processo de avaliação do plano operativo, entende-se que os indicadores capazes de medir o impacto merecem atenção especial. Em última instância são esses indicadores que possuem a capacidade de mensurar o quanto nos aproximamos da imagem-objetivo proposta, nesse caso usuários com patologias crônicas compensadas, com adesão ao tratamento, fazendo uso regular e correto dos medicamentos.

No Rio de Janeiro (RJ) foi avaliado o uso racional de medicamentos (URM) em 547 portadores de hipertensão arterial e diabetes atendidos na atenção primária. Os aspectos do URM ligados à adesão mostraram-se associados de forma estatisticamente significativa com indivíduos hipertensos, brancos, com maior continuidade do cuidado, que trabalhavam e que recebiam recomendações sobre dieta e exercício físico de seus médicos. Nos pacientes diabéticos a adesão foi menor, e em ambos, ficou evidente a importância da orientação da equipe de saúde, mesmo que não tenha sido verificado se havia ou não farmacêutico⁽¹⁴⁾.

Zubioli e colaboradores avaliaram um programa de consulta farmacêutica implementado para pacientes portadores de diabetes tipo 2 em Maringá, São Paulo. Os parâmetros foram monitorados para 50 pacientes, a cada quatro meses, durante um ano e consideraram o estilo de vida, farmacoterapia, exames laboratoriais, sinais vitais e medidas antropométricas. Os resultados evidenciaram a eficiência do programa na melhora da saúde dos pacientes ao reduzir fatores de risco de complicações diabéticas⁽¹²⁾.

Alguns estudos realizados em Goiânia evidenciaram que a atenção farmacêutica, desenvolvida no âmbito da estratégia de saúde da família, representa uma alternativa eficaz na obtenção de melhores resultados clínicos e econômicos melhorando a qualidade de vida dos usuários do SUS^(9,12).

Naves e Silver avaliaram 15 centros de saúde no Distrito Federal e verificaram dificuldade de acesso aos medicamentos essenciais, porém o mais grave e que compromete as ações de assistência farmacêutica foram os baixos níveis de compreensão dos pacientes sobre a prescrição (18,7%), cenário que reitera a necessidade de implementação da atenção farmacêutica nesses serviços⁽²⁸⁾.

Para outras doenças crônicas e/ou degenerativas também há relatos da eficácia alcançada com consultas farmacêuticas: assistência aos idosos com doença de Chagas, no Ceará⁽²⁹⁾ e seguimento de pacientes portadores de mal de Parkinson realizado em Santa Catarina⁽³⁰⁾.

Castro e colaboradores⁽⁸⁾ desenvolveram um ensaio clínico randomizado em 2001, no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com objetivo de testar a eficácia de intervenções realizadas por farmacêuticos. Este estudo acompanhou 71 pacientes hipertensos por um período de seis meses e concluiu que os serviços farmacêuticos são exequíveis e contribuem para a diminuição da pressão arterial de pacientes hipertensos não controlados.

Corroborando com as evidências descritas, a implementação da atenção farmacêutica no local estudado visa causar impacto no serviço de saúde por meio da promoção da integralidade, diminuição da demanda e custos associados aos agravos e complicações de pacientes portadores de DCNT, qualificação do cuidado e melhora da expectativa e qualidade de vida dos usuários e suas famílias. Vislumbra-se, ainda, a possibilidade de replicar a experiência do desenvolvimento do PES para outros setores/ áreas da unidade de saúde e na gestão local. Para alguns profissionais da equipe de saúde a construção deste plano operativo proporcionou o primeiro contato com o planejamento estratégico situacional motivando reflexões sobre a prática cotidiana do fazer saúde, tanto no aspecto técnico como humano.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A construção deste plano operativo foi marcada pelo desafio de aliar uma tarefa acadêmica à necessidade de dar respostas efetivas a problemas vivenciados no cotidiano da assistência farmacêutica de um município gaúcho de pequeno porte.

A formação tecnicista que marca a presente geração dos profissionais da saúde, aliada à rotina intensa de atendimento à demanda, geralmente reprimida, imprime um ritmo de trabalho no qual o planejamento e as técnicas de gestão e avaliação não encontram espaço para a sua efetivação.

Ao propor a ordenação e priorização dos problemas existentes na assistência farmacêutica do município, mais especificamente na farmácia da UBS Centro, a partir da metodologia proposta pelo planejamento estratégico situacional, pode-se vislumbrar uma nova relação com as questões/problemas do cotidiano.

A percepção da real dimensão dessas questões, em especial do problema priorizado, expressas no diagrama de causas e consequências foi fator determinante para mobilizar a equipe de saúde em direção ao enfrentamento do problema de adesão ao tratamento farmacológico por usuários de medicamentos nas DCNT. As possibilidades de ganhos reais que esse enfrentamento poderia trazer, não só para o serviço e os profissionais, mas, principalmente, para os usuários, foi o elemento facilitador de sua operacionalização.

A compreensão de que a mudança de uma dada realidade é mediada por uma complexidade de fatores, entre os quais a capacidade de fazer alianças, se constituiu em fator determinante para o desenvolvimento das ações que possibilitaram o início do processo de construção da imagem-objetivo almejada, desvelando o papel político-gerencial do farmacêutico.

A construção dessa aliança foi favorecida pela natureza do problema, uma vez que as consequências da não adesão ao tratamento atingem não só a equipe de profissionais da assistência farmacêutica, mas os médicos, a equipe de enfermagem, os agentes comunitários de saúde e a própria direção técnica e administrativa da Secretaria de Saúde.

A não adesão ao tratamento pode descompensar pacientes portadores de DCNT, com possibilidade de ocorrência de agravos. Em geral, tais doenças evoluem para quadros que remetem a intervenções de maior complexidade, com maior investimento de trabalho, de recursos e desgaste dos profissionais, em especial os que atuam no pronto atendimento. Acrescenta-se ainda a essa situação a frustração da própria equipe da saúde da família em não controlar agravos relacionados a causas evitáveis.

A partir desse contexto, a proposição de implementar a atenção farmacêutica como estratégia para a promoção de adesão ao tratamento farmacológico a partir da ferramenta do PES ganha respaldo e possibilidade de ser operacionalizada. Assim, o cenário constituído, inaugura uma nova interlocução entre a assistência farmacêutica e o corpo clínico da unidade de saúde, evidenciando a interface das mesmas e possibilidades de ações conjuntas no cuidado do usuário.

Apropriar-se de conceitos extraídos do PES e aplicá-los na gestão da assistência farmacêutica de um pequeno município, transformou-se em exercício de infinitas possibilidades de aprendizado, realização profissional e motivação para novas e prazerosas descobertas.

5. REFERÊNCIAS

1. Andrade TU et al. *Scientific production in pharmaceutical care: comparison between Brazil, USA and Spain*. Braz. J. Pharm. Sci. [online]. 2013;49(1): 39-47.
2. Hepler CD, Strand LM. *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care*. Am J Hosp Pharm. 1990;47: 533-384.
3. Organización Pan-Americana de La Salud (Opas-OMS). *El papel del farmacêutico en la atención a salud: informe de reunión de La OMS, Tokio, Japon, 31 ago al 3 sep 1993*. Buenas Prácticas de Farmácia: Normas de Calidad de los Servicios Farmacêuticos. La Declaración de Tokio – Federación Internacional Farmacêutica. Washington: PAHO;1995.
4. Angonesi D, Sevalho G. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. Rev. Ciência & Saúde Coletiva. 2010;15 (Suppl.3): 3603.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Diretrizes para estruturação de farmácias no âmbito do Sistema Único de Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
6. Marin N, editor. *Assistência farmacêutica para gerentes municipais*. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.
7. Ivama AM et al. *Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta*. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002.
8. Castro MS et al. *Contribuição da atenção farmacêutica no tratamento de pacientes hipertensos*. Rev Bras Hipertens. 2006;13(13): 198-202.
9. Provin MP et al. *Atenção Farmacêutica em Goiânia: Inserção do farmacêutico na Estratégia Saúde da Família*. Saúde Soc 2010;19(3): 717-723.

10. Pinheiro RM. *Serviços farmacêuticos na atenção primária em saúde*. Rev Tempus Actas Saúde Colet. 2010;4(3): 15-22.
11. Martins BPR et al. *Pharmaceutical Care for hypertensive patients provided within the Family Health Strategy in Goiânia, Goiás, Brazil*. Braz. J. Pharm. Sci. 2013;49(3): 609-618.
12. Zubioli A et al. *Pharmaceutical consultation as a tool to improve health outcomes for patients with type 2 diabetes*. Braz. J. Pharm. Sci. 2013;49(1): 85-94.
13. Mendes LVP, Luiza VL, Campos MR. *Uso racional de medicamentos entre indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão arterial no município do Rio de Janeiro, Brasil*. Ciênc. saúde coletiva. 2014;19(6): 1673-1684.
14. Organização Mundial da Saúde (OMS). World Health Organization (WHO). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: WHO, 2003.
15. Manfroi A, Oliveira FA. *Dificuldades de adesão ao tratamento na hipertensão arterial sistêmica: considerações a partir de um estudo qualitativo em uma unidade de Atenção Primária à Saúde*. Rev Bras de Med Fam e Com. 2006;2(7): 165-176.
16. Papaléo Netto M. *Gerontologia: a velhice e o envelhecimento em visão globalizada*. São Paulo: Atheneu, 2005.
17. Rocha CH et al. *Adesão à prescrição médica em idosos de Porto Alegre, RS*. Rev. Ciência & Saúde Coletiva. 2008;13(Suppl): 703-710.
18. Gusmão JL, Mion Jr D. *Adesão ao tratamento-conceitos*. Rev Bras Hipertens. 2006;13(1): 23-25.
19. Leite SN, Guimarães MCL. *Gestão da Assistência Farmacêutica*. Módulo Transversal I. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2011. Disponível em www.unasus.ufsc.br
20. Contradiopoulos AP. *A avaliação na área da saúde: conceitos e métodos*. In: Hartz ZM, editor. Avaliação em saúde: dos modelos conceituais à prática na análise da implantação de programas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1997. p. 29-47
21. Minayo MCS, Sanches O. *Qualitativo-quantitativo: oposição ou complementaridade?* Cadernos de Saúde Pública. 1993;9(3): 239-248.
22. Matus C. *Política, planejamento & governo*. Brasília: Ipea, 1996.
23. Matus C. *O Plano como Aposta*. São Paulo em perspectiva. 1991;5(4): 28-42.
24. Sala de Apoio à Gestão Estratégica. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Redes e Programas. *Saúde Mais Perto de Você – Atenção Básica*. Equipes de Saúde da Família. Disponível em: <http://189.28.128.178/sage/>
25. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 196 de 10 de outubro de 1996. *Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos*. [cited 2011 Dez 10]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/arquivos/resolucoes/23_out_versao_final_196_ENCEP2012.pdf.
26. Barreto JL, Guimarães MCL. *Avaliação da gestão descentralizada da assistência farmacêutica básica em municípios baianos, Brasil*. Cad. Saúde Pública. 2010;26(6): 1207-1220.
27. Santana RS et al. *A institucionalização da seleção de medicamentos em hospitais públicos por meio do planejamento estratégico situacional*. Rev. Adm. Pública. 2014;48(6): 1587-1603.

28. Naves JOS, Silver LD. *Evaluation of pharmaceutical assistance in public primary care in Brasília, Brazil*. Rev. Saúde Pública. 2005;39(2): 223-230.
29. Pereira LS et al. *Clinical and epidemiological profile of elderly patients with chagas disease followed between 2005-2013 by pharmaceutical care service in Ceará state, northeastern Brazil*. Rev. Inst. Med. trop. 2015;57(2): 145-152.
30. Chemello C et al. *Pharmaceutical care as a strategy to improve the safety and effectiveness of patients? pharmacotherapy at a pharmacy school: a practical proposal*. Braz. J. Pharm. Sci.2014;50(1): 185-193.

6. NOTA

- 1 Trabalho de Conclusão realizado no Curso Especialização Gestão da Assistência Farmacêutica – EAD: Uma proposta em rede para a qualificação da assistência farmacêutica – Universidade Federal de Santa Catarina.
-

MONITORAMENTO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLONAZEPAM DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA ESTADUAL DE SÃO PAULO E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA O SUCESSO TERAPÊUTICO

Jaqueline Kalleian Eserian*, Márcia Lombardo

Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.
Avenida Doutor Arnaldo, 355, Prédio BQ, 5º andar, CEP 01246-902, São Paulo, SP.

*E-mail: jkeserian@ial.sp.gov.br

Submetido em: 17/07/2015

Aceito em: 03/11/2015

Publicado em: 31/12/2015

Resumo

Os benzodiazepínicos são medicamentos tipicamente utilizados para o tratamento de ansiedade e distúrbios do sono, sendo um dos psicotrópicos mais utilizados mundialmente. O clonazepam figura como o medicamento mais vendido no Brasil entre os anos de 2007 e 2010, e está inserido no Programa de Monitoramento da Qualidade de Medicamentos de Saúde Mental do estado de São Paulo. O objetivo deste trabalho foi verificar a qualidade de dez amostras de diferentes lotes de comprimidos de clonazepam 2mg distribuídos em unidades públicas de saúde do estado de São Paulo no período de 2013-2014. Foram realizados ensaios físico-químicos de aspecto; variação de peso; identificação, teor e uniformidade de doses unitárias por cromatografia líquida de alta eficiência. As amostras foram analisadas em um sistema de separação composto de coluna de fase reversa e mistura isocrática ternária, com detecção no ultra-violeta. Os resultados demonstraram que as amostras analisadas estavam satisfatórias quanto aos ensaios realizados. A homogeneidade entre as amostras, conforme observado neste estudo, contribuem, em conjunto com outros fatores, para um tratamento eficaz. Ações de vigilância sanitária que visem ao controle da qualidade de medicamentos distribuídos na rede pública de saúde são imprescindíveis para a garantia de um tratamento farmacológico adequado.

Palavras-chave: Clonazepam, monitoramento, saúde pública, controle de qualidade.

Quality monitoring of Clonazepam tablets distributed through the São Paulo state public network and its contribution to the therapeutic success

Abstract

Benzodiazepines drugs are typically used for treating anxiety and sleep disorders and are one of the most prescribed psychotropics worldwide. Clonazepam was the most sold drug in Brazil between 2007 and 2010, and it is part of the drugs chosen for the Mental Health Quality Monitoring Program from the state of São Paulo. The objective of this study was to verify the quality of 2mg clonazepam tablets from 10 samples with different batches distributed in public health units of the state of São Paulo during 2013-2014. Physical-chemical tests were performed, such as aspect; weight variation; identification, potency and uniformity of dosage units through high performance liquid chromatography. The samples were eluted with ternary isocratic mixture and analyzed by a separation system equipped with reversed-phase column and ultraviolet detector. The results showed that the samples complied with the regulations for the tests carried out. The homogeneity between the samples, as observed in this study, contributes, together with other factors, to an effective treatment. Health surveillance actions aiming the quality control of the medicines distributed through the public health care network are essential to ensure a proper pharmacological treatment.

Keywords: Clonazepam, monitoring, public health, quality control.

Monitorização de la calidad de comprimidos de Clonazepam distribuidos en la red pública estatal de São Paulo y su contribución al éxito terapéutico

Resumen

Los benzodiazepínicos son medicamentos que se usan normalmente para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos del sueño, siendo uno de los psicotrópicos más utilizados en todo el mundo. Clonazepam figura como el medicamento más vendido en Brasil entre los años 2007-2010, haciendo parte del Programa de Monitoreo Monitorización de la Calidad de los Medicamentos de Salud Mental del estado de São Paulo. El objetivo de este estudio fue evaluar la calidad de 10 muestras de diferentes lotes de comprimidos de clonazepam 2 mg distribuidos en las unidades públicas de salud del estado de São Paulo en el período 2013-2014. Se Fueron realizados pruebas físico-químicas para examinar la apariencia; variación de peso; identificación, proporción y uniformidad de dosis unitarias por cromatografía de líquida de alta eficiencia. Las muestras fueron analizadas en un sistema de separación compuesto de columna de fase reversa y mezcla isocrática ternaria con detección ultravioleta. Los resultados demostraron que las muestras analizadas estaban satisfactorias con relación a las pruebas realizadas. La homogeneidad de entre las muestras, conforme observado en este estudio, contribuyen, junto con otros factores, para un tratamiento eficaz. Acciones de vigilancia sanitaria dirigidas al control de calidad de los medicamentos distribuidos en la red pública de salud son esenciales para la garantía de un tratamiento farmacológico adecuado.

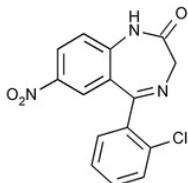
Palabras clave: Clonazepam, monitorización, salud pública, control de calidad.

1. INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos são medicamentos tipicamente utilizados para o tratamento de ansiedade e distúrbios do sono, sendo um dos psicotrópicos mais utilizados mundialmente, além de serem os mais prescritos para idosos por médicos de família e clínicos gerais^(1,2). A prevalência de uso a longo prazo na população geral é de aproximadamente 2-7% e entre usuários de benzodiazepínicos de 25-76%⁽¹⁾.

O clonazepam (Figura 1), cujo nome químico é 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1,3-diidro-1,4-benzodiazepin-2-ona, é um benzodiazepínico de alta potência que apresenta efeitos anticonvulsivantes, sedativos e ansiolíticos, podendo ser utilizado no tratamento de distúrbios epilépticos; transtornos de ansiedade; transtornos do humor, como adjuvante de estabilizadores de humor na mania aguda e em síndromes psicóticas, como adjuvante na sedação com antipsicóticos na psicose aguda⁽⁴⁾. O clonazepam atua de modo seletivo sobre os receptores A do ácido gama-aminobutírico (GABA) potencializando o efeito inibitório deste neurotransmissor^(4,5).

Figura 1: Estrutura química do clonazepam.



Fonte: 3.

De acordo com o último levantamento disponibilizado pela Anvisa sobre o consumo de medicamentos pertencentes à Portaria 344/98, o clonazepam figura como o medicamento mais vendido no Brasil entre os anos de 2007 e 2010⁽⁶⁾. Em 2007, foram dispensadas 29.463 unidades; em 2008, 4.784.730 unidades; em 2009, 7.498.569 unidades e em 2010, 10.590.047 unidades, ou seja, houve um aumento de mais de 35.000% no consumo de clonazepam durante este período⁽⁶⁾.

Em um levantamento realizado no primeiro semestre de 2013, o Rivotril, que é o medicamento de referência do clonazepam, ficou na 9ª posição do ranking dos medicamentos mais vendidos no Brasil, sendo prescrito como ansiolítico em cerca de 93% dos casos⁽⁷⁾.

O Programa de Monitoramento da Qualidade de Medicamentos de Saúde Mental avalia periodicamente a qualidade de medicamentos psicoativos e psicotrópicos distribuídos pela Secretaria de Estado da Saúde (SES) de São Paulo, englobando diversas classes terapêuticas, tais como antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e estabilizadores do humor. O clonazepam na forma farmacêutica de comprimidos é um dos medicamentos elencados do programa.

O objetivo deste trabalho foi verificar a qualidade de comprimidos de clonazepam 2mg distribuídos em unidades públicas de saúde do estado de São Paulo no período de 2013-2014 por meio de análises físico-químicas, com prioridade para os ensaios de aspecto, variação de peso, identificação, teor e uniformidade de doses unitárias. As amostras foram colhidas pela Vigilância Sanitária estadual e os ensaios foram realizados no Instituto Adolfo Lutz (Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de São Paulo).

2. METODOLOGIA

2.1 Amostras

Foram analisadas dez amostras de diferentes lotes de comprimidos de clonazepam de 2mg.

Reagentes e solventes

Metanol grau HPLC, tetrahidrofurano grau HPLC, fosfato de amônio dibásico anidro e ácido fosfórico foram comprados da Merck (Darmstadt, Alemanha), JT Baker, (Phillipsburg, EUA) e Vetec/Sigma-Aldrich (Duque de Caxias, Brasil), respectivamente. Água ultra-pura 18,2mΩ foi obtida por um sistema de purificação de água Elgastat Maxima (Veolia, Paris, França). O padrão de referência foi doado pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS, Rio de Janeiro, Brasil). Filtros com membrana de fluoreto de polivinilideno (PVDF) 0,45µm foram comprados da Merck Millipore (Darmstadt, Alemanha).

Ensaio de aspecto

Realizado por inspeção visual dos comprimidos. O produto cumpre o teste se está acondicionado em embalagem lacrada original do fabricante e se os comprimidos não apresentam nenhum tipo de não conformidade, tal como presença de rachaduras, partículas estranhas, esfarelamento e alteração de cor.

Ensaio de variação de peso

Pesou-se individualmente 20 comprimidos, selecionados aleatoriamente, em balança analítica (Mettler Toledo, AL204, Columbus, USA) e determinou-se o peso médio⁽⁸⁾. Tolera-se até duas unidades fora do limite de $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio, mas nenhuma unidade fora do dobro do limite ($\pm 15\%$)⁽⁸⁾.

Ensaio de teor e uniformidade de conteúdo de clonazepam em doses unitárias

Para o ensaio de teor, utilizou-se os comprimidos do ensaio de variação de peso, os quais foram triturados em gral de porcelana até obtenção de um pó fino. A tomada de ensaio foi realizada em duplicata. Para o ensaio de uniformidade de

conteúdo de clonazepam em doses unitárias, analisou-se dez comprimidos individualmente.

Transferiu-se o pó ou comprimido para balão volumétrico. Para cada balão, adicionou-se aproximadamente 40% do volume do balão de metanol. Sonicou-se por dez minutos e agitou-se mecanicamente por 20 minutos. Completou-se o volume com diluente, composto de uma mistura de água, metanol e tetrahydrofurano (60:52:13), de modo a se obter uma solução com concentração aproximada de 100ppm. Homogeneizou-se e filtrou-se em membrana de PVDF 0,45 μ m⁽⁸⁾.

A solução padrão foi preparada nas mesmas condições das amostras por meio da transferência de cerca de 10mg de clonazepam SQR para balão volumétrico de 100mL. Adicionou-se aproximadamente 75% do volume do balão de metanol e sonicou-se por 10 minutos. Completou-se o volume com diluente de modo a se obter uma solução com concentração aproximada de 100ppm. Homogeneizou-se e filtrou-se em membrana de PVDF 0,45 μ m⁽⁸⁾.

As análises foram realizadas em um cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC) equipado com um detector UV (Waters, Milford, EUA), utilizando-se colunas analíticas Nucleodur C8 Gravity 250x4.6 mm, 5 μ m (Macherey-Nagel, Düren, Alemanha) ou Zorbax C8 250x4.6 mm, 5 μ m (Agilent, Santa Clara, CA, USA), a 25°C. A fase móvel consistiu de uma mistura isocrática de tampão fosfato de amônio pH 8,0, metanol e tetrahydrofurano (60:52:13) em um fluxo de 1mL/min e tempo de corrida de 12 minutos. Utilizou-se volume de injeção de 20 μ L e detecção em 254nm⁽⁸⁾.

A quantidade de clonazepam foi calculada por comparação da área do pico das soluções amostra com a área do pico da solução padrão, através do software Empower 3.0 (Waters, Milford, EUA). Para o ensaio de teor, o produto cumpre o teste se apresenta de 95 a 110% da quantidade declarada⁽⁸⁾. Para o ensaio de uniformidade de doses unitárias, o produto cumpre o teste se o valor de aceitação (VA) para as dez primeiras unidades testadas é menor que 15%. Se o VA for maior que 15%, testa-se mais 20 unidades. O produto cumpre o teste se o VA para as 30 unidades é menor ou igual a 15% e nenhuma unidade apresenta conteúdo fora de 75-125% da quantidade declarada⁽⁸⁾.

Ensaio de identificação de clonazepam

Realizado através da comparação do tempo de retenção do pico principal do cromatograma das soluções amostra com àquele da solução padrão⁽⁸⁾. O produto cumpre o teste se a identificação é positiva⁽⁸⁾.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os comprimidos apresentaram aspecto satisfatório, de acordo com os critérios estabelecidos. A variação de peso foi satisfatória, sendo que as amostras apresentaram variação entre -2,25 e +2,85% (Tabela 1). O ensaio de variação do peso é uma medida indireta do teor do medicamento, uma vez que a fórmula do mesmo contém o princípio ativo diluído em uma mistura de pós homogênea, portanto, espera-se que determinada quantidade de pó apresente quantidade equivalente de princípio ativo⁽⁹⁾.

Tabela 1: Resultados dos ensaios de aspecto e variação de peso das amostras analisadas.

Amostra	Aspecto	Variação de peso*		Resultado
		Mínima (%)	Máxima (%)	
1	Satisfatório	-2,25	+2,85	Satisfatório
2	Satisfatório	-1,39	+1,92	Satisfatório
3	Satisfatório	-1,36	+1,31	Satisfatório
4	Satisfatório	-1,97	+1,96	Satisfatório

Amostra	Aspecto	Variação de peso*		Resultado
		Mínima (%)	Máxima (%)	
5	Satisfatório	-2,16	+2,40	Satisfatório
6	Satisfatório	-1,59	+1,36	Satisfatório
7	Satisfatório	-1,20	+1,25	Satisfatório
8	Satisfatório	-1,42	+1,92	Satisfatório
9	Satisfatório	-1,38	+1,61	Satisfatório
10	Satisfatório	-1,55	+1,85	Satisfatório

*em relação ao peso médio.

A identificação de clonazepam foi positiva em todos os lotes, com um pico correspondente ao padrão de referência em aproximadamente dez minutos (Figura 2). Os lotes apresentaram teor de 97,3 a 102,5% (Tabela 2). O ensaio de teor permite verificar se a concentração do princípio ativo está de acordo com a quantidade declarada pelo fabricante. A administração de medicamentos com quantidades abaixo ou acima da declarada pode resultar em ineficácia terapêutica ou intoxicação, respectivamente, comprometendo o quadro clínico do paciente⁽⁹⁾.

Figura 2: Perfil cromatográfico do comprimido de clonazepam em comparação com o padrão de referência.

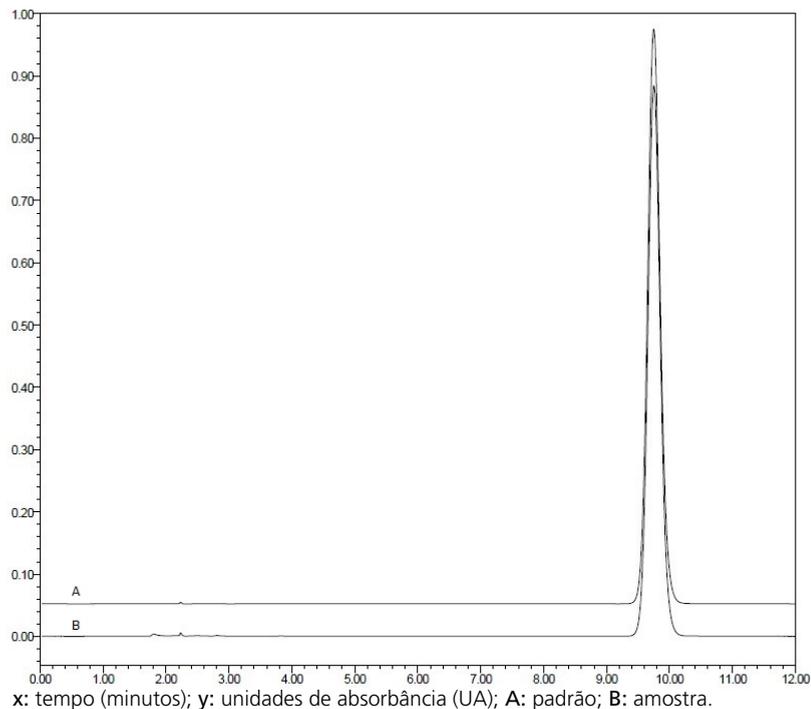


Tabela 2: Resultados dos ensaios de identificação e teor de clonazepam das amostras analisadas.

Amostra	Identificação	Teor (%)	Resultado
1	Positiva	99,1	Satisfatório
2	Positiva	99,3	Satisfatório
3	Positiva	102,5	Satisfatório
4	Positiva	97,6	Satisfatório
5	Positiva	98,4	Satisfatório
6	Positiva	99,1	Satisfatório
7	Positiva	99,6	Satisfatório
8	Positiva	99,4	Satisfatório
9	Positiva	97,5	Satisfatório
10	Positiva	97,7	Satisfatório

O maior valor de VA observado no ensaio de uniformidade de doses unitárias foi de 5,64%, evidenciando homogeneidade intra-lote, corroborada pelo desvio padrão relativo, que variou entre 0,71 e 1,70%. As quantidades mínima e máxima de clonazepam por dose unitária, em porcentagem, foram de 93,25 e 104,38%, considerando-se todas as amostras (Tabela 3). O ensaio de uniformidade de conteúdo é importante porque permite verificar a quantidade de princípio ativo por comprimido unitariamente, além da homogeneidade de distribuição de princípio ativo entre as unidades representativas do lote.

Tabela 3: Resultados do ensaio de uniformidade de doses unitárias das amostras analisadas.

Amostra	Uniformidade de doses unitárias			Desvio padrão relativo (%)	Resultado
	Quantidade de clonazepam		Valor de aceitação (%)		
	Mínima (%)	Máxima (%)			
1	93,25	97,7	5,64	1,35	Satisfatório
2	95,85	100,75	4,24	1,70	Satisfatório
3	101,37	104,38	3,74	1,08	Satisfatório
4	95,49	99,95	4,43	1,60	Satisfatório
5	95,06	99,40	3,95	1,44	Satisfatório
6	97,18	100,52	2,63	1,11	Satisfatório
7	97,82	100,85	2,60	1,09	Satisfatório
8	94,97	100,19	3,61	1,40	Satisfatório
9	97,11	100,87	2,87	1,21	Satisfatório
10	97,02	99,22	1,95	0,71	Satisfatório

Por ser uma droga potente, a dose de clonazepam administrada deve ser individualizada levando-se em consideração a indicação de uso e características individuais do paciente, tais como resposta clínica, tolerabilidade e idade, a critério médico⁽⁴⁾.

Doses menores administradas em intervalos maiores são requeridas para pacientes idosos, devido à eliminação plasmática mais lenta. Além disso, efeitos adversos de benzodiazepínicos são mais comuns em pacientes idosos, ocorrendo com maior frequência com o avanço da idade⁽¹⁰⁾. Doses que têm efeito terapêutico para pacientes entre 65-70 anos podem produzir efeitos adversos significativos em pacientes com idade maior que 75 anos⁽¹⁰⁾, portanto, a prescrição deve ser cautelosa e, de preferência, por um período curto⁽²⁾.

Variações na quantidade de clonazepam intra e inter-lotes podem acarretar em efeitos clínicos significativos. A homogeneidade entre as amostras com relação ao teor e ao conteúdo de clonazepam por dose unitária, conforme observado neste estudo, contribuem, em conjunto com outros fatores, para um tratamento eficaz.

De acordo com a Lei 9782/99⁽¹¹⁾, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem por objetivo a promoção da proteção da saúde da população por meio de ações de controle sanitário tanto da produção quanto da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, tais como medicamentos.

Uma das importantes ações da Vigilância Sanitária é o monitoramento da qualidade de medicamentos⁽⁹⁾. A administração de medicamentos de qualidade, seguros e eficazes é fundamental, uma vez que é parte significativa da melhoria ou cura de processos patológicos⁽⁹⁾.

A distribuição de medicamentos de qualidade na rede pública está diretamente relacionada à atenção da saúde, contribuindo para a resolução das ações nesta área. O crescente aumento dos custos na área da saúde fazem com que a gestão de medicamentos seja um ponto crítico na administração pública. Além dos custos referentes à aquisição de medicamentos em grande quantidade, a qualidade do produto adquirido tem grande impacto econômico no sistema público de saúde⁽¹²⁾. Medicamentos com desvio de qualidade podem gerar risco de vida ao paciente, vindo a onerar ainda mais o sistema público de saúde, gerando novas consultas médicas no Sistema Único de Saúde (SUS), solicitação de novos exames e dispensação de outros medicamentos⁽¹²⁾, além da interdição e recolhimento de lotes.

Os programas de monitoramento da qualidade de medicamentos distribuídos na rede pública têm o objetivo de verificar periodicamente a qualidade de determinados medicamentos elencados de acordo com o interesse para a saúde pública. Este tipo de ação é uma forma de intervenção preventiva, na qual os produtos são analisados antes de qualquer dano ou agravo em potencial⁽¹³⁾. Os resultados obtidos a partir destes programas atuam como indicadores em vigilância sanitária, possibilitando a tomada de ações estratégicas.

4. CONCLUSÃO

Ações de vigilância sanitária que visem ao controle da qualidade de medicamentos distribuídos na rede pública de saúde são imprescindíveis para a garantia de um tratamento farmacológico adequado. Os resultados demonstraram que as amostras analisadas estavam satisfatórias quanto aos ensaios realizados. O controle periódico da qualidade de comprimidos de clonazepam se faz necessária, uma vez que a falta de homogeneidade entre os comprimidos pode vir a comprometer o tratamento clínico.

5. REFERÊNCIAS

1. Quaglio G, Pattaro C, Gerra G, Mathewson S, Verbanck P, Des Jarlais DC et al. *High dose benzodiazepine dependence: description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam*. *Psychiatry Res.* 2012;198(3):457-462.
 2. Sithampanathan K, Sadera A, Leung L. *Adverse effects of benzodiazepine use in elderly people: a meta-analysis*. *Asian J. Gerontol. Geriatr.* 2012;7(2):107–11.
 3. The US Pharmacopoeia. 38th. ed. *Rockville*: The US Pharmacopoeial Convention, 2015.
 4. Cordioli A. *Psicofármacos: consulta rápida*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2000.
 5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
 6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR) [cited 2015 jun 11]. *Boletim de Farmacoepidemiologia SNGPC*, v.2, ano 1, 2011. Available from: http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2011/boletim_sngpc_2edatualizada.pdf
 7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR) [cited 2015 jun 11]. *Saúde e economia*, nº 10, ano V, 2013. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e2b81e804680dc1186939699223cd76e/saude_economia%2B10%2B2013.pdf?MOD=AJPERES
 8. *Farmacopeia Brasileira*. 5. ed. v.2, Brasília: Anvisa, 2010.
 9. Peixoto MM, Júnior AFS, Santos CAA, Júnior EC. *Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA*. *Infarma*. 2005;16(13-14):69-73.
 10. Bogunovic OJ, Greenfield SF. *Use of benzodiazepines among elderly patients*. *Psychiatr. Serv.* 2004;55(3):233-235.
 11. Lei N. 9.782 de 26 de janeiro de 1999. *Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências*. *Diário Oficial da União (Brasília)*. 1999 Jan 27.
 12. Bianchin MD, Blatt CR, Soares AS, Külkamp-Guerreiro IC. *Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil*. *Ciênc. saúde colet.* 2012;17(2):491-498.
 13. Pontes Junior DM, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS, Massena EP, Portela MC, Miranda MC et al. *A definição de medicamentos prioritários para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos*. *Cad. Saúde Pública*. 2008;24(9):2081-2090.
-

AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DE ÁGUA MINERAL COMERCIALIZADA NO MUNICÍPIO DE ITABUNA-BAHIA

Thiago Pereira Gomes*, Jessen da Silva Santana e Lucas Ribeiro de Carvalho

Faculdade do Sul – FACSUL, UNIME, Itabuna, BA. Endereço:

Câmpus I – Av. José Soares Pinheiro, 1600, Bairro Lomanto.

Curso de Farmácia, CEP 45600-297, Itabuna, BA.

*E-mail: thi_pgomes@hotmail.com

Submetido em: 17/07/2015

Aceito em: 04/09/2015

Publicado em: 31/12/2015

Resumo

O consumo de água mineral tem apresentado um crescimento devido à desconfiança da população em relação à água potável que muitas vezes apresenta odor e sabor desagradáveis. Sabe-se que a água mineral não é estéril e pode apresentar contaminação se não houver cuidados no seu envase nas indústrias. O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade microbiológica da água mineral (envasada em garrações de 20 litros), comercializada no município de Itabuna, Bahia, Brasil, no período de fevereiro a abril de 2012. Os micro-organismos pesquisados pela Técnica da Membrana Filtrante foram Coliformes totais, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Também foi avaliada a presença de enterobactérias, nas superfícies dos garrações, pela Técnica de Esfregaço em Superfície. Os resultados foram interpretados com base na Resolução RDC nº 275 de 2005. Das 18 amostras analisadas, 44,5% apresentaram resultados positivos para Coliformes totais e 50% apresentaram contaminação por *Pseudomonas aeruginosa*. Uma única amostra (5,6%) apresentou positividade para *Escherichia coli*. A análise de enterobactérias evidenciou contaminação superficial dos garrações em 83,3% das amostras. Os resultados evidenciaram que 13 amostras de água mineral apresentavam-se em condições impróprias para consumo, considerando os micro-organismos estudados, e demonstraram a importância da higienização correta das superfícies dos garrações.

Palavras-chave: água mineral, coliformes, *Pseudomonas aeruginosa*.

Microbiological evaluation of mineral water marketed in the municipality of Itabuna-Bahia

Abstract

The consumption of mineral water has shown growth due to mistrust of the population in relation to drinking water often has unpleasant odor and taste. It is known that the mineral water is not sterile and can be contaminated if there is no care in their packaging in industries. The purpose since work was to evaluate the microbiological quality of mineral water (bottled in bottles of 20 liters), marketed in Itabuna municipality, Bahia, Brazil, in the period from February to April 2012. The microorganisms surveyed by membrane filter technique were total coliforms, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. We also evaluated the presence of enterobacterias, the surfaces of gallons, the smear technique Surface. The results were interpreted based on the RDC Resolution nº 275 of 2005. Of the 18 samples analyzed, 44.5% were positive for total coliforms and 50% were contaminated with *Pseudomonas aeruginosa*. A single sample (5.6%) was positive for *Escherichia coli*. The enterobacterias analysis showed superficial contamination of gallons in 83.3% of samples. The results showed that 13 mineral water samples presented in unsuitable conditions for consumption, considering the microorganisms studied, and demonstrated the importance of proper hygiene surfaces of gallons.

Keywords: Mineral water, coliforms, *Pseudomonas aeruginosa*.

Evaluación microbiológica de agua mineral comercializada en el municipio de Itabuna-Bahia

Resumen

El consumo de agua mineral ha demostrado crecimiento debido a la desconfianza de la población en relación al agua potable que a menudo tiene olor y sabor desagradables. Se sabe que el agua mineral no es estéril y puede estar contaminada si no hay cuidados en su envase en las industrias. El objetivo de este trabajo fue evaluar la calidad microbiológica del agua mineral (envasada en galones de 20 litros), comercializado en el municipio de Itabuna, Bahia, Brasil, en el periodo de febrero a abril de 2012. Los microorganismos estudiados mediante la Técnica de la Membrana Filtrante fueron Coliformes totales, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. También se evaluó la presencia de enterobacterias, en las superficies de galones, por la Técnica de Frotis. Los resultados fueron interpretados con base en la Resolución RDC nº 275 de 2005. De las 18 muestras analizadas, el 44,5% fueron positivos para coliformes totales y el 50% estaban contaminados con *Pseudomonas aeruginosa*. Una sola muestra (5,6%) fue positivo para *Escherichia coli*. El análisis de enterobacterias mostró contaminación superficial de galones en el 83,3% de las muestras. Los resultados mostraron que 13 muestras de agua mineral presentan en condiciones inadecuadas para el consumo, teniendo en cuenta los microorganismos estudiados, y demostraron la importancia de la higiene adecuadas en las superficies de los galones.

Palabras clave: Agua mineral, coliformes, *Pseudomonas aeruginosa*.

1. INTRODUÇÃO

Águas minerais naturais são águas obtidas diretamente de fontes naturais ou artificialmente captadas, de origem subterrânea, caracterizadas pelo conteúdo definido e constante de sais minerais e pela presença de oligoelementos e outros constituintes⁽¹⁾.

O comércio de água mineral envasada aumentou nos últimos anos, apresentando um crescimento na ordem de 20% ao ano, segundo estatísticas do Departamento Nacional da Produção Mineral (DNPM)⁽²⁾ e da Associação Brasileira da Indústria de Água Mineral (ABINAM)⁽³⁾. A água mineral passou a ser consumida com maior frequência devido à desconfiança da população em relação à água potável que muitas vezes apresenta odor e sabor desagradável em virtude da adição de agentes químicos para tratamento, e também pelo preço acessível e disponibilidade de fornecedores⁽⁴⁾.

A regulamentação da exploração de água mineral no Brasil é feita pelo DNPM e controlada pelo Ministério de Minas e Energia. Já a responsabilidade pelo controle da qualidade é do Ministério da Saúde, onde as características microbiológicas são determinadas pela resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a RDC nº 275 de 22 de setembro de 2005⁽⁵⁾. Segundo parâmetros estabelecidos por essa resolução, na análise da água mineral deve incluir contagem de coliformes totais, enterococos, *Pseudomonas aeruginosa*, clostrídios sulfito redutores ou *Clostridium perfringens* e coliformes termotolerantes ou *Escherichia coli*.

Existe a ideia de que o consumo de água mineral natural representa uma fonte saudável para a qualidade de vida e que este produto é confiavelmente seguro do ponto de vista microbiológico. Entretanto, as ocorrências de distúrbios gastrointestinais após o consumo de água mineral têm alertado os profissionais da área de saúde pública a um aprofundamento no estudo de sua microbiologia⁽⁶⁾.

A água mineral engarrafada apresenta micro-organismos que podem fazer parte da microbiota inicial (microbiota autóctone). No entanto, a preocupação está na presença de micro-organismos patogênicos. Devido ao reaproveitamento dos

garrações de 20L pelas indústrias de envase de água mineral, esta forma de comercialização é a que vem apresentando maior índice de contaminação por falhas na higiene dos recipientes⁽⁴⁾⁽⁷⁾.

Em virtude de a água mineral ser um produto não estéril e que pode ser contaminada por micro-organismos caso ocorram falhas higiênico-sanitárias durante o processo de industrialização até chegar ao consumidor final, justificou-se a pesquisa que teve o objetivo de avaliar a qualidade microbiológica da água mineral comercializada no município de Itabuna, Bahia, comparando os resultados encontrados com o padrão estabelecido pela ANVISA.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Caracterização do universo da pesquisa e delimitação da amostra

As águas minerais analisadas foram coletadas em estabelecimentos comerciais do centro e bairros do município de Itabuna-BA. Foram escolhidos nove pontos de venda de acordo com a disponibilidade das marcas vendidas, assim, os pontos de venda 1, 2 e 3 comercializavam a marca A, os pontos de venda 4, 5 e 6 comercializavam a marca B e os pontos de venda 7, 8 e 9 comercializavam a marca C. De cada ponto, foram coletados dois garrações de 20L com datas de validade diferentes, totalizando 18 garrações.

Os garrações contendo 20L de água mineral foram transportados, em saco estéril, para o laboratório de Pesquisa Clínica da Faculdade do Sul – FACSUL, UNIME – Itabuna-BA, onde foram realizadas as análises microbiológicas.

2.2 Procedimentos para análise da superfície dos recipientes

Antes da abertura dos recipientes para a coleta das amostras de água mineral foi realizada a técnica do esfregaço em superfície com swab para a contagem total de enterobactérias.

Os swabs, previamente esterilizados, foram mergulhados em tubos de ensaio contendo água peptonada a 0,1% estéril e retirado o excesso do meio friccionando o algodão na parede do tubo. Após esse procedimento, os swabs foram pressionados sobre as superfícies dos garrações (região da boca e áreas adjacentes) realizando cinco movimentos circulares constantes para padronização da coleta.

Após esta etapa, os swabs foram colocados novamente nos tubos de ensaio e homogeneizados. Após homogeneização, foi retirado 1 mL de cada tubo e adicionado em placas de petri estéreis. Sobre os inóculos foi adicionado o meio de cultura Ágar VRBG (Violet Red Blue Glicose) a 45°C realizando movimentos circulares (horário e anti-horário) para homogeneização do inóculo ao meio de cultura. Após a solidificação do ágar, foi adicionada mais uma camada do Ágar VRBG para condicionar um ambiente anaeróbio. As placas foram incubadas a 35°C por 24 horas e após o período de incubação procedeu-se com a contagem das colônias. As colônias eram classificadas como enterobactérias se apresentassem coloração vermelho-púrpura⁽⁸⁾.

2.3 Procedimentos para análise da água mineral

Os garrações foram lavados com água e sabão neutro, enxaguados em água corrente e desinfetados com álcool a 70%. A abertura dos recipientes foi realizada de forma higiênica para evitar contaminações cruzadas.

Para retirada da unidade analítica, o conteúdo total do garração foi homogeneizado para garantir que o volume retirado fosse representativo de toda a amostra. Após o procedimento, a amostra foi retirada, com o auxílio de uma pipeta volumétrica

estéril de 100 mL, que foi introduzida no recipiente numa profundidade não maior que 2,5 cm abaixo da superfície da água, e colocada em um béquer estéril para ser adicionado ao conjunto de filtração com a membrana filtrante⁽⁸⁾.

Após a filtração do volume total da amostra, a membrana foi retirada do funil de Buchner com o auxílio de uma pinça flambada na chama do bico de Bunsen. Este procedimento foi realizado em duplicata de forma que no final da análise foram obtidas duas membranas de cada amostra analisada. As membranas (ALFAKIT) foram inseridas nas placas de petri contendo os meios de cultura específicos para cada micro-organismo estudado.

Como controle negativo, foi utilizado 100 mL de água mineral previamente esterilizada em autoclave. Após a água chegar à temperatura ambiente, foi realizado a mesma técnica pela filtração em membrana.

2.4 Análise de Coliformes Totais, *Escherichia Coli* e *Pseudomonas Aeruginosa*

Para análise de coliformes totais e termotolerantes, as membranas foram introduzidas nas placas de petri contendo o meio de cultura Agar Hicoliforme. As placas foram incubadas a 36°C por 24 horas. As colônias eram consideradas como coliformes totais, se apresentassem coloração de verde à azul, e como *E. coli* se apresentassem brilho fluorescente na exposição à lâmpada UV negra.

Para análise de *P. aeruginosa* as membranas foram introduzidas nas placas de petri contendo o meio de cultura Agar Cetrimide Base. As placas foram incubadas a 36°C por 48 horas. As colônias foram consideradas como *P. aeruginosa*, se apresentassem aparência achatada e coloração de castanho à esverdeada.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em se tratando das marcas analisadas, constatou-se que apenas uma amostra da marca A, duas amostras da marca B e duas amostras da marca C não apresentaram contaminação pelos micro-organismos pesquisados (Tabela 1).

No que diz respeito à presença de coliformes totais nas amostras, oito (44,5%) apresentaram resultados entre 1 e 21 UFC/100 mL, conforme apresentado na Tabela 1.

Os dados obtidos corroboram com a pesquisa de Oliveira et al. (2013)⁽⁹⁾ realizada em Recife, Pernambuco, onde das 14 amostras de sete marcas de água mineral analisadas, cinco (35,7%) amostras de quatro (57,2%) marcas apresentaram resultado positivo para coliformes totais, e com o trabalho de Souza e Mahlke (2014)⁽¹⁰⁾, que após analisarem cinco amostras de diferentes marcas de água mineral em embalagens de 300 mL comercializadas em Boa Vista, Paraná, identificaram a presença de coliformes totais em duas amostras.

A presença de coliformes totais também foi identificada por Sant'ana et al. (2003)⁽⁶⁾ onde pesquisaram, pela metodologia da membrana filtrante, a presença destes micro-organismos em 44 amostras coletadas na cidade de Vassouras, Rio de Janeiro, evidenciando contaminação em 11 (25%) das amostras, contudo, os autores não especificaram em que tipo de embalagem as águas minerais estavam sendo comercializadas.

Resultados diferentes foram encontrados por Silva (2008)⁽¹¹⁾, que analisou dez amostras de água mineral de 500 mL comercializada na cidade de João Pessoa, Paraíba, e não identificou a presença de coliformes totais nas amostras pesquisadas, e por Resende e Prado (2008)⁽³⁾, que analisaram dez marcas de água mineral de 500 mL comercializadas no Distrito Federal, e também não identificaram contaminação por coliformes totais. Porém, foi realizada uma nova análise de contra prova com outro lote das mesmas marcas e uma amostra apresentou-se positiva para coliformes totais.

Villela et al. (2010)⁽¹²⁾ em Santos, São Paulo, analisaram dez amostras de água mineral de 510 mL e apenas uma apresentou coliformes totais. A metodologia utilizada por este pesquisador gerou uma dúvida em relação aos resultados encontrados, visto

que o kit utilizado nas análises microbiológicas tinha um limite de detecção mínimo de 60 UFC/100mL, não identificando a presença de micro-organismos indicadores nas águas minerais se essas apresentarem contagens inferiores a 60 UFC/100mL. Dessa forma, a baixa contaminação encontrada nesta pesquisa pode ter sido ocasionada por erros na metodologia empregada.

Com relação aos resultados obtidos para *Escherichia coli*, verificou-se que das 18 amostras, apenas uma (5,6%) apresentou resultado positivo (1 UFC/100mL) (Tabela 1).

Resultados semelhantes foram encontrados por Lima (2007)⁽¹³⁾ no Distrito Federal, onde, das 106 amostras de água mineral coletadas, apenas uma apresentou coliformes termotolerantes.

Por sua vez, Andrade e Souza (2009)⁽¹⁴⁾ em Goiânia, Goiás, que também coletaram águas minerais em garrafões de 20L e utilizaram a Técnica da Membrana Filtrante, não detectaram crescimento de microbiano nas amostras pesquisadas.

Resultados mais expressivos foram encontrados na pesquisa realizada por Zan et al. (2013)⁽¹⁵⁾. Das 18 amostras de água mineral de diferentes marcas comercializadas nas cidades do Vale do Jamari, Rondônia, cinco amostras apresentaram contaminação por *E. coli*, sem especificação do tipo de envase da água comercializada.

Uma porcentagem maior de contaminação foi observada por Sant'ana et al. (2003)⁽⁶⁾ em Vassouras, Rio de Janeiro, que constataram a presença de *E. coli* em nove (20,4%) amostras das 44 coletadas.

Das 18 amostras analisadas para a presença de *Pseudomonas aeruginosa*, nove (50%) apresentaram resultados acima do limite estabelecido pela RDC nº 275 /2005⁽⁵⁾ com contagens que variaram de 1 a 9 UFC/100mL (Tabela 1).

Dados similares foram constatados em pesquisas realizadas no estado do Rio de Janeiro. Pedrosa et al. (2014)⁽¹⁶⁾ identificaram 38 (47,5%) amostras com índices insatisfatórios para *P. aeruginosa*, em um total de 80 amostras analisadas, e Bernardo (2009)⁽¹⁷⁾ encontrou 40 (40%) de contaminação em 100 amostras analisadas.

Resultados diferentes foram encontrados por Lima (2007)⁽¹³⁾ no Distrito Federal, onde verificou a presença de contaminação por *P. aeruginosa* em apenas uma amostra das 106 analisadas. Por sua vez, Sant'ana et al. (2003)⁽⁶⁾ na cidade de Vassouras, Rio de Janeiro, não encontrou nenhuma contaminação por *P. aeruginosa* nas 44 amostras analisadas.

Segundo Ritter e Tondo (2009)⁽⁴⁾, a presença de *P. aeruginosa* na água mineral pode estar relacionada com a má higienização e formação de biofilme dentro do garrafão de 20L, uma vez que, os autores não encontraram esta bactéria nas 152 amostras de água mineral coletadas diretamente do poço em uma indústria na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

Possivelmente, a alta contaminação por *P. aeruginosa* nas amostras de água mineral comercializadas na cidade de Itabuna, Bahia, se deve à falta de boas práticas higiênicas durante o envase, que permitiu o estabelecimento da bactéria nos garrafões de 20L e conseqüentemente na água mineral.

A Tabela 2 apresenta os resultados da contagem de enterobactérias a partir dos swabs coletados da superfície dos garrafões.

Os resultados demonstraram a presença de enterobactérias na superfície de 15 (83,3%) garrafões, independente das marcas e estabelecimentos pesquisados. As contagens variaram de oito a incontáveis UFC/swab. Observou-se uma maior contagem de enterobactérias nos estabelecimentos que comercializavam garrafões com água mineral da marca C, indicando que possíveis falhas higiênicas nesses locais, sejam no transporte e/ou armazenamento, podem ter contribuído com a contaminação superficial.

Nas análises foram utilizados garrafões de 20L com anos de fabricação diferentes (2010, 2011 e 2012). Não foi possível fazer uma correlação do nível de contaminação superficial por enterobactérias com o tempo de uso dos garrafões, pois, independente do ano, os swabs coletados apresentaram crescimento microbiano.

O ideal antes de verter o garrafão de 20L com água mineral sobre o bebedouro seria lavá-lo com água e sabão, secá-lo e passar álcool a 70% em sua superfície. Em um estudo realizado por Santos et al. (2002)⁽¹⁸⁾ verificou-se que o álcool na concentração de 70-90% é um ótimo agente para desinfecção, pois possui uma rápida ação e baixa toxicidade, para eliminar

os contaminantes superficiais, como as enterobactérias, que uma vez presentes na água, podem comprometer a qualidade e consequentemente a saúde do consumidor.

Tabela 1: Resultados microbiológicos da água mineral por marca e estabelecimento.

Marca	Estabelecimento	Ano de fabricação dos garrafões de 20L	Resultados em UFC/100mL		
			Coliformes totais	E. coli	P. aeruginosa
A	1	2010	2,0	<1,0	2,0
		2011	<1,0	<1,0	<1,0
	2	2010	<1,0	<1,0	9,0
		2011	2,0	<1,0	1,0
	3	2011	<1,0	<1,0	3,0
		2012	<1,0	<1,0	5,0
B	4	2011	1,0	<1,0	<1,0
		2012	1,0	1,0	<1,0
	5	2010	<1,0	<1,0	<1,0
		2011	2,0	<1,0	2,0
	6	2010	<1,0	<1,0	<1,0
		2012	<1,0	<1,0	2,0
C	7	2010	21,0	<1,0	5,0
		2011	1,0	<1,0	<1,0
	8	2011	8,0	<1,0	<1,0
		2012	<1,0	<1,0	<1,0
	9	2010	<1,0	<1,0	4,0
		2012	<1,0	<1,0	<1,0

Tabela 2: Resultados da contagem de enterobactérias a partir dos swabs coletados das superfícies dos garrafões por marca e estabelecimento.

Marca	Estabelecimento	Ano de fabricação dos garrafões de 20L	Resultados em UFC/100mL
A	1	2010	11
		2011	0
	2	2010	14
		2011	9
	3	2011	Incontáveis
		2012	103
B	4	2011	24
		2012	35
	5	2010	136
		2011	0
	6	2010	0
		2012	8

Marca	Estabelecimento	Ano de fabricação dos garrafões de 20L	Resultados em UFC/100mL
C	7	2010	132
		2011	Incontáveis
	8	2011	192
		2012	88
	9	2010	Incontáveis
		2012	47

4. CONCLUSÃO

Apenas cinco amostras estavam de acordo com a regulamentação da qualidade microbiológica para água mineral, considerando os micro-organismos pesquisados.

A contaminação superficial por enterobactérias na maioria dos garrafões evidenciou falhas nas práticas higiênicas durante o transporte e/ou armazenamento nos pontos de comercialização.

O tempo de uso dos garrafões não influenciou no aumento da contaminação superficial.

5. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Nº 54/00 – *Regulamento Técnico para Fixação de Identidade e Qualidade de Água Mineral Natural e Água Natural*. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2000.
2. Ministério de Minas e Energia; Departamento Nacional de Produção Mineral. Portaria Nº 374/09 – *Especificações Técnicas para o Aproveitamento de água mineral, termal, gasosa, potável de mesa, destinadas ao envase, ou como ingrediente para o preparo de bebidas em geral ou ainda destinada para fins balneários, em todo o território nacional*. Brasília (Brasil): Ministério de Minas e Energia; 2009.
3. Resende A, Nunes PC. Perfil microbiológico da água comercializada no distrito federal. *SaBios*, 2008;3(2):16-22.
4. Ritter AC, Tondo EC. *Avaliação microbiológica de água mineral natural e de tampas plásticas utilizadas em uma indústria da grande Porto Alegre/RS*. *Alim. Nutr.*, 2009;20(2):203-8.
5. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Nº 275/05 – *Regulamento Técnico de Características Microbiológicas para Água Mineral Natural e Água Natural*. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2005.
6. Sant'ana AS, Silva SCFL, FARANI IOJ, Amaral CHR, Macedo VF. *Qualidade microbiológica de águas minerais*. *Campinas, Cienc. Tecnol. Aliment.*, 2003;23:190-194.
7. Medeiros TA, Furlan CM. *Avaliação da qualidade microbiológica da água mineral disponibilizada em bebedouros da Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS)*. I Encontro de Iniciação Científica; 2011 set. 27-30; Santo André; SP; 2011.
8. Silva N, Junqueira VCA, Silveira NFA, Taniwaki MH, Santos RFS, Gomes RAR. *Manual de Métodos de Análise Microbiológica de Alimentos e Água*. 4 ed. São Paulo: Varela; 2010.

9. Oliveira ES, Marques LJP, Santos ERS, Galdino RMN. *Pesquisa de coliformes totais e termotolerantes em águas minerais envasadas, comercializadas na cidade do Recife-PE*. XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão – JEPEX; 2013 dez. 9-13; Recife; PE; 2013.
 10. Souza BKM, Mahlke JD. *Qualidade microbiológica de águas minerais comercializadas em Boa Vista-RR*. Caderno de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014;(3).
 11. Silva VP, Ferreira DN, Ramos NP, Silveira EO, Brito GAP, Cabral TMA, Nascimento GJ. *Estudo da qualidade microbiológica de 10 amostras de água mineral natural envasada por uma empresa de mineração da cidade de João Pessoa-PB/2008*. XI Encontro de Iniciação à Docência; 2008 abr. 9-11; João Pessoa; PB; 2008.
 12. Villela LC, Caldas VT, Gamba RC. *Análise Microbiológica em águas minerais envasadas em embalagem de 510 ml, comercializadas no município de Santos-SP*, Revista Ceciliana, 2010;2(1):4-6.
 13. Lima AP, Rezende AJ. *Qualidade microbiológica de águas minerais comercializadas no Distrito Federal* [monography]. Brasília: Centro de Excelência em Turismo/UnB; 2007.
 14. Andrade AL, Souza KMC. *Qualidade microbiológica de três marcas de água mineral comercializadas na cidade de Goiânia-GO*. In: Arquivos da IV Mostra de Produção Científica da Pós-Graduação Lato Sensu da PUC, Universidade Católica de Goiás; Goiânia; GO; 2009.
 15. Zan RA, Vieira FG, Bavaresco MF, Meneguetti DIO. *Avaliação da Qualidade de Águas Minerais Comercializadas nas Cidades do Vale do Jamari, Amazônia Ocidental, Rondônia-Brasil*. Ver. Saúd e Públ. Santa Cat., 2013;6(4):19-26.
 16. Pedrosa AP, Brandão MLL, Medeiros VM, Rosas CO, Bricio SML, Almeida AECC. *Pesquisa de fatores de virulência em Pseudomonas aeruginosa isoladas de águas minerais naturais*. Rev. Ambient. Água, 2014;9(2):313-324.
 17. Bernardo SPC, Marin VA. *Avaliação da suscetibilidade a antimicrobianos e formação de biofilmes em Pseudomonas aeruginosa isoladas de água mineral*. [dissertation]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/ FIOCRUZ; 2009. 53 p.
 18. Santos AAM, Verotti MP, Sanmartin JA, Mesiano ERAB. *Importância do álcool no controle de infecções em serviços de saúde*. Revista de Administração em Saúde, 2002;4(16): 7-14.
-

SERVIÇO DE DISPENSAÇÃO:**APRESENTAÇÃO DE MODELO ESTRUTURADO EM UMA FARMÁCIA UNIVERSITÁRIA**

Thaissa Costa Cardoso, Juliana Teotônio Mota Sousa,
Cássio Antônio Egídio Morais, Luciana Resende Prudente,
*Flávio Marques Lopes e Nathalie de Lourdes Souza Dewulf

Laboratório de Pesquisa e Ensino em Serviços Farmacêuticos.
Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Goiás.

*E-mail: flaviomarques@ufg.br

Submetido em: 03/11/2015

Aceito em: 05/11/2015

Publicado em: 31/12/2015

Tatyana Xavier Almeida Matteucci Ferrerira

Hospital das Clínicas. Universidade Federal de Goiás.

Resumo

Com os crescentes custos relacionados à morbidade e mortalidade associados ao uso inadequado dos medicamentos, o resgate da função do farmacêutico dentro das farmácias comunitárias realizando a dispensação se tornou necessário. Porém a falta de modelos padronizados é um obstáculo para a prática adequada desse profissional e a promoção do uso racional de medicamentos no intuito de reduzir os custos associados ao uso inadequado. O objetivo deste trabalho é relatar uma experiência sobre um serviço de dispensação que foi estruturado em uma farmácia universitária no município de Goiânia, Goiás, Brasil, a partir de legislações vigentes e modelos propostos na literatura. O modelo de serviço de dispensação proposto demonstrou-se adequado às necessidades da farmácia universitária e capaz de identificar Problemas Relacionados ao Medicamento e evitar possíveis Resultados Negativos associados ao Medicamento. Esse modelo é uma alternativa para a estruturação de serviços de dispensação em outras farmácias comunitárias para a promoção do uso racional de medicamentos e redução de custos associados ao seu uso inadequado.

Palavras-chave: Dispensação, Farmácia comunitária, relato de experiência.

Dispensing service: presentation of a structured model in an university pharmacy**Abstract**

The rescue of the pharmacist's role dispensing in community pharmacies became necessary due the rising costs related to morbidity and mortality associated with inappropriate use of medicines. The lack of standardized models of dispensing is an obstacle to the professional practice and promotion of rational use of medicines in order to reduce the costs associated with inappropriate use of them. The aim of this article is to do a report of an experience on a dispensing service that was structured in a university pharmacy in the city of Goiânia, Goiás, Brazil. The dispensing service model was structured based on existing laws and proposed models in the literature. The proposed dispensing service proved to be adequate to needs of the university pharmacy and also be able to identify drug related problems and avoid possible negative outcomes associated with medicines. This is an alternative to the structure of dispensing service in other community pharmacies to promote the rational use of medicines and to reduce costs associated with its misuse.

Keywords: Dispensing service, Community pharmacy, experience report.

Servicio de dispensación: presentación de un modelo estructurado en una farmacia de universitaria

Resumen

Con los recientes costos relacionados a la morbilidad y mortalidad asociados al uso inadecuado de los medicamentos, el rescate de la función del farmacéutico dentro de las farmacias comunitarias realizando la dispensación se ha tornado necesario. Todavía la falta de modelos estandarizados de dispensación es un obstáculo para el ejercicio profesional y la promoción del uso racional de los medicamentos con el fin de reducir los costos asociados con el uso inadecuado de ellos. El objetivo de este trabajo es hacer un informe de una experiencia sobre un servicio de dispensación que se estructura en una farmacia de la universidad en la ciudad de Goiânia, Goiás, Brasil, a partir de legislaciones vigentes y modelos propuestos en la literatura. El modelo de servicio de dispensación propuesto se demostró adecuado a las necesidades de la farmacia universitaria y capaz de identificar Problemas Relacionados al Medicamento y evitar posibles Resultados Negativos asociados al Medicamento. Ese modelo es una alternativa para la estructuración de servicios de dispensación en otras farmacias comunitarias para promover el uso racional de los medicamentos y reducir los costos asociados a su uso indebido.

Palabras clave: Dispensación, Farmacia comunitaria, informe de experiencia.

1. INTRODUÇÃO

A utilização inadequada do medicamento pode causar danos e aumentar os custos de assistência à saúde^(1,2). Por outro lado, os medicamentos, se bem utilizados, possuem a capacidade de curar, prolongar a vida, retardar o surgimento de complicações e melhorar a qualidade de vida dos usuários⁽³⁾. A morbimortalidade e o custo associados aos medicamentos têm se tornado um dos principais problemas relacionados à saúde pública. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, os hospitais gastam de 15% a 20% de seus orçamentos para lidar com complicações resultantes do mau uso dos medicamentos^(4,5). Estima-se que os custos totais adicionais para lidar com essas complicações cheguem a 177,4 bilhões de dólares por ano, somente nos Estados Unidos⁽⁶⁾.

As evidências das consequências do uso inadequado de medicamentos, tanto para o indivíduo como para o sistema de saúde, trouxe a necessidade social do resgate da atuação do farmacéutico, com a assistência direta ao paciente, no intuito de diminuir a morbimortalidade associada ao uso dos medicamentos^(2,7,8). Com a necessidade de racionalização do uso do medicamento o procedimento de dispensação adquiriu um caráter de serviço farmacêutico que oferece, além do produto, a informação para seu uso adequado e a possibilidade de prevenir, identificar e resolver problemas relacionados à farmacoterapia e contribuir para a segurança do paciente^(9,10).

A dispensação deve ser entendida como integrante do processo de atenção ao paciente, possuindo foco na prevenção e promoção da saúde, tendo o medicamento como instrumento de ação⁽¹⁰⁾, não uma mera troca de mercadoria por uma receita⁽¹¹⁾, o que foi reforçado pelo novo conceito de dispensação, atribuído pelo Ministério da Saúde na Política Nacional de Medicamentos⁽¹²⁾. A dispensação incorpora aspectos cognitivos de interpretação de informações referentes ao receituário, ao medicamento e ao paciente, e convertê-las em orientação personalizada a este último, de modo a promover o uso adequado do medicamento. Ela também permite detectar erros de prescrição, de administração do medicamento ou resultados terapêuticos negativos e corrigi-los por meio de intervenções^(9,13) reduzindo os custos econômicos e financeiros e as consequências do uso inadequado dos medicamentos.

Logo, o objetivo é relatar uma experiência sobre um serviço de dispensação que foi estruturado em uma farmácia universitária no município de Goiânia, Goiás, Brasil.

2. METODOLOGIA

Buscando estruturar um serviço de dispensação na Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (FU/FF/UFG), no ano de 2011 uma farmacêutica do quadro de funcionários realizou um curso no Instituto Pharmcare de Portugal com foco na Dispensação Clínica de Medicamentos.

Após esta capacitação, a equipe da FU-FF-UFG e docentes iniciou a estruturação de um serviço de dispensação baseados em modelos propostos por Angonesi e Rennó^(9,14), Dáder e colaboradores⁽¹⁵⁾, Iglésias-Ferreira e Santos⁽¹⁶⁾ e pelo Foro de Atención Farmacêutica⁽¹⁷⁾, de acordo com a legislação vigente^(18,19,20) e em consonância com as propostas da Política Nacional de Assistência Farmacêutica⁽²¹⁾.

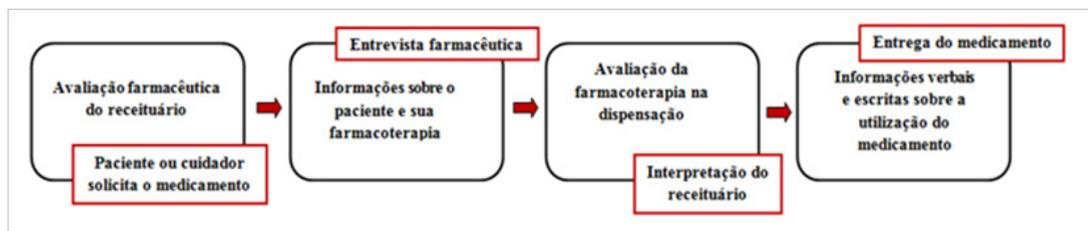
Os dados do caso que será utilizado para relatar a experiência com o modelo de serviço de dispensação foram obtidos no ano de 2013 conforme os princípios da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Ao paciente foi solicitado o consentimento para utilização dos dados com finalidade didático-científica mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Obteve-se a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás sob o protocolo de número 222/12.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O modelo estruturado será apresentado por meio de fluxogramas, utilizando um exemplo de caso para melhor visualização do serviço de dispensação da FU/FF/UFG.

A dispensação na FU/FF/UFG foi estruturada em um contínuo de etapas que permitem a obtenção de informações sobre o paciente e sua farmacoterapia pela entrevista farmacêutica, interpretação do receituário, realização de intervenções e fornecimento do medicamento⁽²²⁾, conforme figura 1.

Figura 1: Fluxograma de realização do serviço de dispensação na Farmácia Universitária.



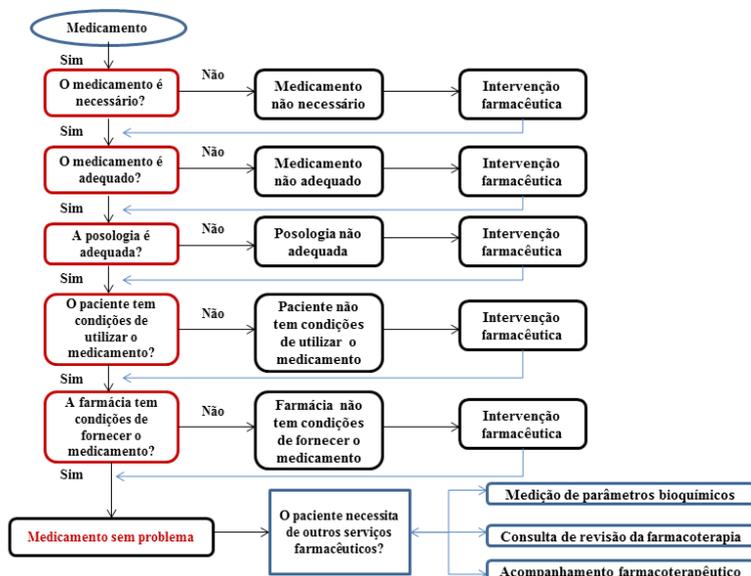
*Fonte: Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

A FU/FF/UFG é uma farmácia comunitária que fornece medicamentos manipulados e por isso é importante ressaltar que nem todas as etapas do serviço são realizadas na presença do paciente. A análise do receituário, em geral, ocorre no intervalo de tempo entre a encomenda e a entrega do medicamento manipulado⁽²²⁾. O serviço de dispensação é oferecido aos pacientes e/ou respectivos cuidadores. Ao solicitar o medicamento, mediante apresentação da receita médica ou solicitação de medicamento

isento de prescrição, o farmacêutico realiza uma entrevista estruturada, objetiva e dirigida onde incluem dados como idade, sexo, altura, peso, profissão, estado civil, alergias conhecidas, patologias apresentadas, hábitos de tabagismo, aspectos da farmacoterapia, além de situações especiais como gravidez e lactação⁽²²⁾.

Essas informações são necessárias para a realização da avaliação do medicamento a ser dispensado. O farmacêutico deve verificar também se o paciente conhece a finalidade do tratamento e o modo de uso dos medicamentos. Para aqueles pacientes que já utilizavam o medicamento a ser adquirido, o farmacêutico verificará se os objetivos terapêuticos estão sendo alcançados e se há manifestação de alguma reação adversa⁽²²⁾. Os dados obtidos são armazenados na ficha de cadastro do paciente. No caso da Farmácia Universitária FG-UFG, o mesmo é realizado em software de gerenciamento Pharmacie (Pharmasoftware®)⁽²³⁾. Em seguida, e de posse dos dados da entrevista, o farmacêutico realiza a interpretação do receituário com o auxílio de base de dados sobre medicamentos. Para tanto, é utilizada uma adaptação do método de avaliação da farmacoterapia na dispensação, proposto pelo Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona, de Portugal (GICUF)^(16,22) apresentado na figura 2.

Figura 2: Fluxograma para avaliação da farmacoterapia.



*Fonte: Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

Após a interpretação do receituário, os Problemas Relacionados ao Medicamento encontrados e as intervenções farmacêuticas realizadas são registradas em formulário próprio da FU/FF/UFG. Os campos referentes ao formulário de registro serão apresentados durante a exemplificação do caso.

O medicamento é, então, disponibilizado para o paciente, juntamente com informações sobre sua utilização. As informações sobre o uso correto e seguro do medicamento são fornecidas verbalmente e por via escrita de acordo com as necessidades individuais dos pacientes e compreendem os aspectos relativos à finalidade do tratamento, modo de uso,

armazenamento, interações com medicamentos e alimentos e reações adversas. A FU/FF/UFG dispõe de materiais educativos elaborados especialmente para este fim⁽²⁴⁾.

É importante ressaltar que a avaliação da farmacoterapia na dispensação ocorre de forma orientada à prescrição, ou seja, ao medicamento que o paciente está solicitando. Caso o farmacêutico identifique problemas relacionados a outros medicamentos que o paciente relate fazer uso, o paciente é convidado para receber outros serviços farmacêuticos, como a consulta de revisão de medicamentos.

Para melhor entendimento e visualização do processo de dispensação da FU/FF/UFG, simularemos um atendimento conforme os fluxogramas apresentados anteriormente: um paciente do sexo masculino de 72 anos apresentou a prescrição, ilustrada na figura 3, ao serviço de dispensação da FU/FF/UFG.

Figura 3: Prescrição apresentada ao serviço de dispensação da FU-FF-UFG.

Clínica de cuidados XYZ

Paciente: Simulado

Omeprazol 20 mg
1 capsula 1 x ao dia

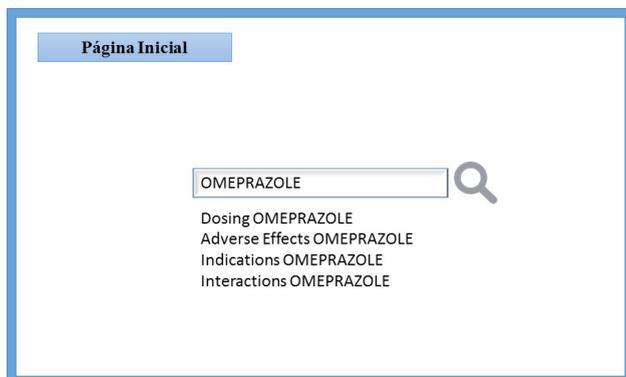
Durante a entrevista com o farmacêutico(a), o paciente relata ter hipertensão arterial e hipercolesterolemia. Relata ainda não ser reconhecidamente alérgico a nenhum medicamento, alimento ou cosmético, não fazer uso de bebidas alcoólicas e tabaco. No momento da encomenda informa que fazia uso dos seguintes medicamentos: clopidogrel, ácido salicílico tamponado, atorvastatina, ômega 3 e anlodipino.

Em posse dessas informações, a análise do receituário pode ser realizada. Seguindo o fluxograma para avaliação da farmacoterapia, faz-se necessária a avaliação do tratamento medicamentoso conforme necessidade, segurança^(16,22) (adequabilidade do medicamento – presença de interações medicamentosas e de Problemas Relacionados ao Medicamento – e de sua posologia) e das condições da farmácia em fornecer o medicamento e do paciente em utilizar o mesmo de forma orientada à prescrição^(16,22). O medicamento só poderá ser dispensado caso a resposta a todas as perguntas contidas no fluxograma sejam positivas. Caso alguma resposta seja negativa é necessário a realização de uma intervenção farmacêutica cujo resultado permita a continuidade da avaliação da farmacoterapia^(16,22). Conforme as perguntas apresentadas no fluxograma de avaliação da farmacoterapia, temos então:

3.1 Necessidade do medicamento

No momento da avaliação da farmacoterapia é necessário verificar quais são as indicações do uso do medicamento que foi encomendado. Na FU/FF/UFG, a base de dados mais utilizada para este propósito é o Micromedex®, o mesmo permite além das análises apresentadas anteriormente a verificação de interações medicamentosas e outras informações sobre os medicamentos. Tanto o Micromedex como outras bases, por exemplo, o Drugdex® eo Medscape®, contidas no portal Saúde Baseada em Evidências do Ministério da Saúde, estão disponíveis para os profissionais de saúde.

Para verificar quais são as indicações de uso do omeprazol é necessário buscar por esse medicamento na página inicial da base de dados sobre medicamentos, conforme a figura 4.

Figura 4: Como buscar informações sobre omeprazol nas bases de dados sobre medicamentos.

*Fonte: Adaptado do Micromedex®.

Nas páginas dos bancos de dados é possível informações sobre posologia/administração, indicações de uso, segurança do medicamento, mecanismo de ação, farmacodinâmica, educação ao paciente, toxicologia do medicamento e informações sobre armazenamento, estabilidade, nomes comerciais e outros. No caso do exemplo fornecido, a busca de informações sobre as indicações de uso do omeprazol, utilizando o banco de dados Micromedex®⁽²⁵⁾ permite a busca por duas opções: "FDA uses" e "Non-FDA uses". A primeira opção contém as indicações de uso regulamentadas pelo Food and Drug Administration, órgão regulamentário norte americano, e a segunda contém as indicações que não são regulamentadas por ele.

A realização do Raciocínio Clínico, durante a análise da Prescrição, leva o profissional a pensar sobre os problemas de saúde do paciente a partir dos medicamentos prescritos. Ao verificar as informações contidas na opção "FDA uses", e a partir das informações que o paciente relatou, é provável que o omeprazol tenha sido prescrito para a prevenção de úlceras pépticas⁽²⁵⁾. Dessa forma, ao avaliar a necessidade do medicamento, pode-se inferir que ele é necessário. O registro é realizado conforme o quadro 1.

Quadro 1: Registro da análise da necessidade do medicamento que foi encomendado.

Tipo de problema	Causa do problema	Assinale com X
Necessidade	1. Não existe problema de saúde que justifique o uso do medicamento	
1 (X) Sim	2. Outro. Qual? _____	
2 () Não		

*Fonte: Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

3.2 Adequabilidade do medicamento

Durante avaliação da farmacoterapia é necessário verificar a existência ou não de interações medicamentosas e/ou Problemas Relacionados ao Medicamento de forma orientada ao medicamento que foi encomendado. Na base de dados que está sendo utilizada deve-se inserir o nome dos medicamentos cujo uso foi relatado pelo paciente no ícone "Interações Medicamentosas", conforme figura 5.

Figura 5: Avaliação das interações medicamentosas nas bases de dados sobre medicamentos.

Interações Medicamentosas

Nome dos medicamentos

Nome dos medicamentos a serem verificados

*Fonte: Adaptado do Micromedex®.

As bases de dados sobre medicamentos podem fornecer informações sobre interações medicamentosas, duplicação de ingredientes, alergia, interação entre medicamentos e alimentos, interação com etanol, interferência com exames laboratoriais, interação com tabaco e contra-indicações na gravidez e lactação e interferências em exames laboratoriais. No caso do serviço de dispensação, a avaliação dessas informações e das atitudes do profissional farmacêutico deve ser realizada de forma orientada à prescrição, ou seja, ao omeprazol (figura 6).

Figura 6: Resultado sobre interações medicamentosas nas bases de dados sobre medicamentos.

RESULTADO SOBRE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento - Medicamento

Medicamento:	Gravidade:	Documentação:	Resumo:
Omeprazol - Clopidogrel	Importante	Excelente	O uso concomitante de omeprazol e clopidogrel pode resultar em decréscimo do efeito antiplaquetário e aumento no risco de eventos trombóticos

*Fonte: Adaptado do Micromedex®.

Assim, na avaliação da farmacoterapia foi encontrada uma interação medicamento – medicamento importante entre o omeprazol e o clopidogrel. Essa interação pode resultar em decréscimo do efeito antiplaquetário e aumento no risco de eventos trombóticos, representando perigo à vida e/ou requerendo intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves⁽²⁶⁾.

A adoção de um intervalo entre a administração dos medicamentos não afeta a ocorrência da interação, mas a administração de uma dose maior de clopidogrel resulta em aumento da atividade antiplaquetária. Um regime apropriado para o uso concomitante desses medicamentos ainda não foi estabelecido, de modo que o manejo clínico adequado é a substituição do omeprazol pelo pantoprazol ou um antihistamínico H₂, como a ranitidina ou famotidina em razão destes possuírem menor efeito inibitório sobre o CYP2C19⁽²⁷⁾.

Dessa forma, ao analisar sobre a adequabilidade do medicamento, podemos inferir que ele não é adequado, pois existe um Problema Relacionado ao Medicamento de interação medicamento - medicamento, classificado como grave. Assim, faz-se necessária a realização de uma intervenção farmacêutica. O registro desse Problema Relacionado ao Medicamento é realizado conforme o quadro 2.

Quadro 2: Registro da análise da adequabilidade do medicamento que foi encomendado.

Tipo de problema	Causa do problema	Assinale com X
Medicamento adequado? 1 () Sim 2 (X) Não	1. Contra-indicação 2. Duplicação de terapêutica 3. Probabilidade de reação adversa 4. Teratogenicidade 5. Forma farmacêutica não adequada 6. Dispensação de medicamento errado 7. Resistência/ refratariedade ao tratamento 8. Interação medicamentosa 9. Outro. Qual? _____	X

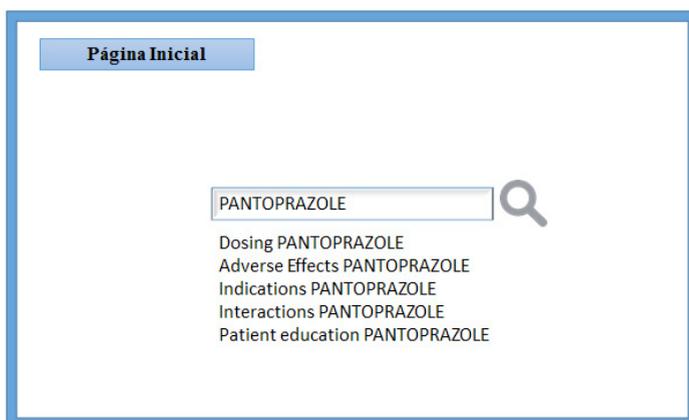
*Fonte: Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

Uma vez que a prescrição apresentada não continha o telefone do prescritor do medicamento e mediante a avaliação da situação atual do paciente – que já fazia uso do medicamento– e da verificação de que a interação entre os medicamentos não constituía uma contra-indicação absoluta ao seu uso concomitante, a intervenção farmacêutica consistiu no envio de uma carta direcionada ao prescritor. Esta continha o relato da interação medicamento-medicamento encontrada e uma sugestão para a substituição do omeprazol pelo pantoprazol ou lansoprazol, conforme literatura consultada. A opção feita pela comunicação escrita ocorreu em razão da escolha do paciente como intermediário na comunicação entre farmacêutico e prescritor. Isso garante que a mensagem não será passada ao prescritor de forma incompleta ou incorreta. Após 26 dias o paciente retornou à FU/FF/UFG com uma prescrição de pantoprazol 40 mg em substituição ao omeprazol, o que revela que a intervenção farmacêutica foi aceita pelo prescritor. Dessa forma, pode-se inferir que o medicamento é adequado e seguir com o fluxograma para avaliação da farmacoterapia.

3.3 Posologia do medicamento

Para verificar se a posologia prescrita do pantoprazol está adequada ao propósito do tratamento é necessário buscar por esse medicamento na página inicial da base de dados sobre medicamentos que está sendo utilizada e pela seção “Dosing”, conforme a figura 7.

Figura 7: Como buscar informações sobre a posologia do pantoprazol nas bases de dados sobre medicamentos.



*Fonte: Adaptado do Micromedex®.

A dose inicial para o tratamento de úlcera duodenal é de 40 mg, uma vez ao dia⁽²⁵⁾. Assim, ao analisar sobre a posologia prescrita do medicamento, pode-se inferir que ela está correta e seguir para a próxima pergunta do fluxograma de avaliação da farmacoterapia. O registro da análise da posologia é realizado conforme o quadro 3.

Quadro 3: Registro da análise da posologia do medicamento que foi encomendado.

Tipo de problema	Causa do problema	Assinale com X
Posologia adequada? 1 (X) Sim 2 () Não	1. Dose não especificada 2. Dose abaixo da indicada para o tratamento 3. Dose acima da indicada para o tratamento 4. Duração do tratamento não identificada 5. Duração do tratamento inadequada 6. Horário de administração não identificado 7. Outro. Qual? _____	

*Fonte: Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

3. 4 Condição do paciente em utilizar o medicamento

Nesse momento é analisado se o paciente possui alguma condição que possa interferir no uso adequado do medicamento, como, por exemplo, dificuldade de deglutição, deficiência física ou dificuldade de compreensão do modo de uso do medicamento. Ao realizar essa análise, percebeu-se que o paciente não apresentava nenhuma dessas condições. O registro da análise das condições do paciente em utilizar o medicamento é realizado conforme o quadro 4. Pode-se, então, seguir para a próxima pergunta do fluxograma de avaliação da farmacoterapia.

Quadro 4: Registro da análise da condição do paciente em utilizar o medicamento que foi encomendado.

Tipo de problema	Causa do problema	Assinale com X
O paciente tem condições de utilizar o medicamento? 1 (X) Sim 2 () Não	1. Não conhece o modo de uso correto do medicamento 2. Não conhece interações com alimentos 3. Não conhece o modo de armazenamento do medicamento 4. Dificuldade de compreensão do modo de uso do medicamento 5. Não adesão ao tratamento 6. Outro. Qual? _____	

*Fonte: Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

3.5 Condições da farmácia de fornecer o medicamento

Nesse momento é analisado se a farmácia apresenta as condições necessárias para fornecer o medicamento como, por exemplo, a validade, adequabilidade e legibilidade do receituário apresentado, ausência de matéria-prima e embalagens adequadas. Ao realizar essa análise verificou-se que a farmácia possuía as condições necessárias para fornecer o medicamento ao paciente. O registro da análise das condições da farmácia em fornecer o medicamento é realizado conforme o quadro 5.

Quadro 5: Registro da análise das condições da farmácia em fornecer o medicamento que foi encomendado.

Tipo de problema	Causa do problema	Assinale com X
A farmácia tem condições de fornecer o medicamento? 1 (X) Sim 2 () Não	1. Prescrição ilegível 2. Receituário inadequado 3. Receituário vencido 4. Incompatibilidades que impedem a manipulação 5. Inexistência de especialidade farmacêutica com a forma farmacêutica solicitada no mercado 6. Outro. Qual? _____	

*Fonte: Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

Também é necessário realizar o registro do possível Resultado Negativo associado ao Medicamento evitado, a fonte de origem do Problema Relacionado ao Medicamento encontrado, bem como a descrição da intervenção farmacêutica realizada e o seu resultado. Esses registros são realizados conforme o quadro 6.

Quadro 6: Registros do Resultado Negativo associado ao Medicamento evitado, fonte do Problema Relacionado ao Medicamento encontrado, intervenção farmacêutica realizada e o seu resultado.

Identificação do resultado negativo associado ao medicamento evitado	Assinale com X
Necessidade	Problema de saúde não tratado Efeito de medicamento não necessário

Efetividade	Inefetividade quantitativa	
	Inefetividade não quantitativa	
Segurança	Insegurança quantitativa	
	Insegurança não quantitativa	X

Fonte de origem do problema relacionado ao medicamento

() prescritor () farmacêutico () paciente () farmácia (X) medicamento

Intervenção farmacêutica

Descrever intervenção: Uma carta foi redigida e direcionada ao prescritor. Esta continha o relato da interação medicamento-medicamento encontrada e uma sugestão para a substituição do omeprazol pelo pantoprazol ou lansoprazol, conforme literatura consultada.

Identificação da intervenção farmacêutica

A intervenção farmacêutica foi proposta ao prescritor e aprovada. O tratamento medicamentoso com omeprazol foi alterado para pantoprazol.

Resultado da intervenção farmacêutica

O Problema Relacionado ao Medicamento foi totalmente resolvido.

*Fonte: Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

Dessa forma, pode-se, então, dispensar o medicamento para o paciente. Na dispensação do medicamento são fornecidas informações sobre o uso correto e seguro do medicamento de acordo com as necessidades individuais dos pacientes e compreendem aspectos relativos à finalidade do tratamento, modo de uso, armazenamento, interações com medicamentos e alimentos e reações adversas.

As bases de dados sobre medicamentos também podem conter uma seção com as informações necessárias a serem fornecidas ao paciente para início do uso de um medicamento. Para verificar quais são essas informações é necessário acessar a seção "Patient education", conforme a figura 8.

Figura 8: Informações a serem fornecidas ao paciente na dispensação do pantoprazol contidas nas bases de dados sobre medicamentos.

PANTOPRAZOLE

Educação ao paciente

- O pantoprazol pode aumentar o risco de fraturas relacionadas à osteoporose se utilizado por mais de um ano ininterruptamente;
- Orientar a necessidade de comunicar ao médico se apresentar diarreia persistente (com fezes líquidas, febre e dor abdominal);
- O pantoprazol pode causar dor abdominal, náusea, diarreia, vômito, flatulência, tonturas, cefaléia, rash e artralgia;
- Orientar a necessidade de comunicar ao médico sintomas de hipomagnesemia (tontura, palpitações, espasmos e convulsões);
- Utilizar o medicamento em jejum.

*Fonte: Adaptado do Micromedex®.

Essas informações devem ser fornecidas ao paciente de forma clara e objetiva, respeitando-se o letramento em saúde de cada paciente, no momento da dispensação do pantoprazol.

Ao final desse relato de experiência é importante ressaltar que esse modelo de serviço de dispensação também demonstrou ser efetivo e capaz de identificar Problemas Relacionados ao Medicamento e prevenir possíveis Resultados Negativos associados ao Medicamento em outras situações, não somente na apresentada aqui como exemplo de atendimento⁽²⁸⁾. Apesar da aparente complexidade do modelo aqui proposto, este apresentou tempo médio de realização de 11,5 minutos⁽²²⁾, o que não torna o serviço inviável em razão da possibilidade de adequação deste às diversas realidades das farmácias comunitárias.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dispensação é um serviço farmacêutico que há muitas décadas tem sua importância clínica negligenciada devido ao caráter comercial atribuído outrora às farmácias comunitárias. Com as legislações atuais que estabeleceram novamente seu caráter de estabelecimento de saúde surgiu a necessidade da padronização dos serviços farmacêuticos que podem ser realizados nesse ambiente, em especial à dispensação, em razão de sua maior demanda. Porém, a inexistência de modelos padronizados para a realização da dispensação pelos farmacêuticos em farmácias comunitárias é um obstáculo para a promoção do uso racional de medicamentos e para a identificação de Problemas Relacionados ao Medicamento e prevenção de Resultados Negativos associados ao Medicamento.

Apesar do maior tempo que é necessário demandar para a realização desse serviço, este é necessário para que a população volte a enxergar o farmacêutico como profissional de saúde, integrante da equipe multiprofissional, e que pode contribuir para o retorno à saúde do paciente.

O modelo aqui apresentado não tem a função de ser um modelo estático e sim um modelo que possa servir como base para o desenvolvimento de outros que se adaptem à realidade de cada farmácia comunitária. Sem perder, no entanto, os elementos básicos propostos para a avaliação da farmacoterapia orientada à prescrição apresentada pelo paciente.

5. REFERÊNCIAS

1. Hernández DS, Castro MMS, Dáder MJF. *Método Dáder*. Manual de Seguimento Farmacoterapêutico. 3ªed. Granada: Universidad de Granada; 2009.
2. Queluz THAT, Leite SN. *Uso Racional de Medicamentos*: conceito e alguns elementos de discussão. In: Cordeiro BC, Leite SN. *O Farmacêutico na Atenção a Saúde*. 2. ed. Itajaí: Universidade Vale do Itajaí, 2008.
3. Aizenstein ML. *Fundamentos para o uso racional de medicamentos*. São Paulo: Artes Médicas;2010.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos*. Rev Saúde Pública. 2006;40(1):191–192.
5. World Health Organization. *Promoting rational use of medicines*: core components. Patient Care Indicators: WHO Policy Perspectives on Medicines. 2002:1–6.
6. Ernst FR, Grizzle AJ. *Drug-related morbidity and mortality*: updating the cost-of-illnes model. J Am Pharm Assoc. 2001;41(2):192-199.

7. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *O exercício do cuidado farmacêutico*. Trad. Deni ed. Brasília: Conselho Federal de Farmácia;2006.
8. Pereira LLRL, Freitas O De; Régis L. *A evolução da Atenção Farmacêutica ea perspectiva para o Brasil*. Rev Bras Cienc Farm. 2008;44(4):601–612.
9. Angonesi D. *Dispensação farmacêutica: uma análise de diferentes conceitos e modelos*. Cien. Saude Colet. 2008;13:629–40.
10. Galato D, Alano GM, Trauthman SC, Vieira AC. *A dispensação de medicamentos: uma reflexão sobre o processo para prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados à farmacoterapia*. Rev Bras Cienc Farm. 2008;44(3):465–475.
11. Pepe VLE, Castro CGSO. *A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico*. Cad Saúde Pública. 2000;16(3),815–822.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Política nacional de medicamentos 2001*. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde;2001.
13. Correr CJ. *Princípios da dispensação de medicamentos na farmácia comunitária*. In: A prática farmacêutica na farmácia comunitária. Porto Alegre: Artmed;2013.
14. Angonesi D, Rennó MUP. *Dispensação Farmacêutica: proposta de um modelo para a prática*. Cien Saude Colet. 2011;16(9):3883–91.
15. Dader MJF, Muñoz PA, Martínez-Martínez F. *Atenção Farmacêutica -conceitos, processos e casos práticos*. São Paulo: RCN Editora;2008.
16. Iglésias-Ferreira P. *Manual de dispensação farmacêutica*;2009.
17. Foro de Atención Farmacéutica. *Dispensación*. Farmacéuticos. Marzo;2007:47–50.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n.44, de 17 de agosto de 2009. *Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências*. Brasília (Brasil);2009 ago 18.
19. Conselho Federal de Farmácia. Resolução n. 357 de 20 de abril de 2001. *Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia*. Diário Oficial da União (Brasília);2001 Abr 27.
20. Conselho Federal de Farmácia. Resolução n.480 de 25 de junho de 2008. *Dispõe sobre os serviços farmacêuticos na farmácia-escola, pública ou privada, e dá outras providências*. Diário Oficial da União (Brasília);2008 Jul 2.
21. Ministério da Saúde. Resolução n.338 de 06 de maio de 2004. *Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica*. Diário Oficial da União (Brasília);2004 Maio 20.
22. Ferreira TXAM. *Descrição e avaliação de um modelo de serviço de dispensação de uma Farmácia Universitária em Goiânia, Goiás, Brasil* [tese]. Goiânia: Faculdade de Medicina/UFG;2014. 108 p.

23. *Pharmasoftware*. Goiânia, GO (Pharmacie);2013.
 24. Cardoso TC, Ferreira TXAM, Prudente LR, Dewufl NLS. *Educação em saúde aos usuários de formulações magistrais da farmácia universitária da Universidade Federal de Goiás*. Rev Cienc Ext.2014;10(3):242-253.
 25. Truven Health Analytics. *Micromedex® Healthcare Series* [Internet database] Colo:Greenwood Village;2013.
 26. Yun KH, Rhee SJ, Park HY, Yoo NJ, Kim NH, Seok K, Jeong JW. *Effects ofomeprazole on the antiplatelet activity of clopidogrel*.Int Heart J. 2010;51(1):13-16.
 27. Kenngott S, Olze, Kollmer M, BottheimH,Laner A, Holinsk-Feder E, Gross M. *Clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) interaction: separate intake and a non-omeprazole PPI the solution?* Eur J Med Res. 2010;15(5):220-224.
-

PESQUISA DE *LISTERIA MONOCYTOGENES* EM QUEIJO MUÇARELA FATIADO COMERCIALIZADO EM ESTABELECIMENTOS VAREJISTAS NA CIDADE DE GOIÂNIA, GO

Ana Clara Melo Lima, Luiza Chaul Toubas,
Aline Neves Pereira, Geovanna Bárbara Henrique Correia da Silva,
Ieda Maria Sapateiro Torres e Virgínia Farias Alves*

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás

*E-mail: valves.ufg@gmail.com

Submetido em: 11/11/2015

Aceito em: 16/11/2015

Publicado em: 31/12/2015

Resumo

Listeria monocytogenes é o agente causal da listeriose, uma doença de caráter oportunista e grave, que afeta especialmente gestantes, neonatos, idosos e imunodeprimidos. Os alimentos são os principais veículos de transmissão da bactéria, sendo considerados de alto risco especialmente os prontos para consumo, que apresentam longa vida de prateleira sob refrigeração e são consumidos sem aquecimento prévio, como é o caso de diversos derivados lácteos. O objetivo deste trabalho foi verificar a presença de *L. monocytogenes* em amostras queijo muçarela fatiado, adquiridas no comércio varejista de Goiânia (GO). 34 amostras do produto foram analisadas no Laboratório de Pesquisa em controle de Qualidade de Alimentos e Medicamentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás. As análises foram conduzidas de acordo com o protocolo preconizado pelo *Food and Drug Administration*. Os resultados foram confirmados com o kit API *Listeria*. A presença de *L. monocytogenes* foi detectada em quatro (11,75%) das 34 amostras de queijo muçarela avaliadas, e a presença de *L. innocua* em uma (2,9%) das amostras. Apesar de, no Brasil, ainda não ter sido possível estabelecer a relação entre alimentos e doença, os resultados do presente estudo evidenciam que o queijo muçarela fatiado pode atuar como importante veículo para transmissão da bactéria, constituindo, dessa forma, risco para os consumidores.

Palavras-chave: *Listeria monocytogenes*, alimentos prontos para consumo, laticínios.

Research for *listeria monocytogenes* in sliced mozzarella cheese sold at retail markets in Goiânia, GO.

Abstract

Listeria monocytogenes is the agent of listeriosis, a serious disease with opportunistic character that affects pregnant women, newborns, elderly people and immunocompromised. Foods are the major vehicles to *L. monocytogenes* transmission, being considered as high risk especially the ones that are ready to eat (RTE), with long shelf life under refrigeration and consumed without heating, as dairy products. The aim of this work was to verify the presence of *L. monocytogenes* in sliced mozzarella cheese, sold in retail outlets of Goiânia, GO. 34 samples of the product were acquired in supermarkets and bakeries and sent for analysis at the Laboratory for Research on Quality Control of Food and Drugs, Faculty of Pharmacy, Federal University of Goiás. The analyzes were conducted according to the *Food and Drug Administration* protocol, and the Api *Listeria* kit was used to confirm the results. The presence of *L. monocytogenes* was verified in four (11,75%) from the 34 samples of mozzarella sliced cheese evaluated and *L. innocua* in one (2,9%). In Brazil, it has not yet been possible to establish the relationship between food and *listeriosis*. However, the results of this study showed that the sliced mozzarella cheese could act as an important vehicle for transmission of the bacteria, constituting thus risk to consumers.

Key words: *Listeria monocytogenes*, ready to eat food, Dairy Products.

Investigación de *Listeria monocytogenes* en queso en lonchas vende en las tiendas minoristas en Goiânia, GO.

Resumen

Listeria monocytogenes es el agente de la listeriosis, una enfermedad de naturaleza oportunista y grave que afecta especialmente las mujeres embarazadas, recién nacidos, ancianos e inmunodeprimidos. La comida es el principal vehículo de transmisión de bacterias y se consideran de alto riesgo especialmente listo para el consumo que tienen larga vida útil en condiciones de refrigeración y se comen sin calentamiento, como es el caso de muchos productos lácteos. El objetivo de este estudio fue verificar la presencia de *L. monocytogenes* en muestras de queso mozzarella en rodajas adquiridos en el comercio minorista Goiânia (GO). Se analizaron 34 muestras de productos en el Laboratorio de Investigación para el Control de Calidad de Medicamentos y Alimentos de la Facultad de Farmacia de la Universidad Federal de Goiás. Los análisis se llevaron a cabo de acuerdo con el protocolo recomendado por la *Food and Drug Administration*. Los resultados se confirmaron con el kit API Listeria. Se detectó la presencia de *L. monocytogenes* en cuatro (11,75%) de las 34 muestras queso mozzarella evaluadas y la presencia de *L. innocua* en un (2,9%) de las muestras. Aunque, en Brasil, aún no ha sido posible establecer la relación entre la alimentación y las enfermedades, los resultados de este estudio muestran que el queso mozzarella en rodajas puede actuar como un importante vehículo para la transmisión de la bacteria y son, por lo tanto, el riesgo para los consumidores.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, alimentos listos para el consumo, Productos Lácteos.

1. INTRODUÇÃO

As doenças transmitidas por alimentos (DTA), também chamadas de toxi-infecções alimentares, são definidas pela Organização Mundial de Saúde como "doenças de natureza infecciosa ou tóxica causada por, ou através do, consumo de água e alimentos"⁽¹⁾. As DTA representam um grande problema de saúde pública mundial, sendo que, na atualidade, tanto patógenos conhecidos quanto emergentes estão frequentemente envolvidos em surtos de DTA, causando um elevado impacto na saúde pública global. A maioria dos surtos de DTA é resultante do consumo de alimentos contaminados através da manipulação inadequada associada à conservação, transporte, armazenamento ou distribuição em condições impróprias. Assim, micro-organismos patogênicos podem entrar na cadeia alimentar em diferentes etapas do processo. Como são altamente versáteis, podem se adaptar ao ambiente produtivo, conseguindo sobreviver, multiplicar-se e/ou produzir compostos tóxicos.

Dentre as DTA de origem infecciosa, pode-se destacar a listeriose, uma doença de caráter oportunista e grave, associada ao consumo de alimentos contaminados com a bactéria *Listeria monocytogenes*. Essa doença é responsável por cerca de 2.500 casos de DTA por ano nos Estados Unidos, sendo 500 destes fatais. Embora a morbidade da doença seja baixa (2 a 10 casos por milhão de pessoas), a mortalidade é elevada, pois está associada a uma média de 25% dos casos de morte por DTA nos EUA, mesmo com tratamento antimicrobiano adequado⁽²⁾.

Os alimentos são reconhecidos como principal veículo de transmissão de *L. monocytogenes* para humanos, sendo considerados de alto risco os que oferecem condições para o desenvolvimento da bactéria durante o armazenamento prolongado sob refrigeração e que são prontos para o consumo (APC) sem necessidade de reaquecimento^(3,4).

Dentre os APC frequentemente envolvidos em surtos e casos isolados de listeriose, pode-se destacar os produtos lácteos, pois, além de serem ricos em nutrientes, o que favorece o crescimento da bactéria, sua cadeia de produção oferece diversas possibilidades de contaminação^(3,5,6). Entretanto, em nosso país, apesar de já haver dados sobre isolamento da bactéria a partir de derivados lácteos, ainda não foi possível estabelecer a relação entre alimentos e doença^(7,8).

No Brasil os queijos de média, alta e muito alta umidade constituem a única categoria de alimentos, com padrão para *L. monocytogenes*. Para esses produtos a legislação estabelece ausência da bactéria em 25 g, em cinco amostras de um mesmo lote^(9,10).

O presente estudo teve como objetivo verificar a ocorrência de *L. monocytogenes* em amostras de queijo muçarela fatiado, adquiridas em estabelecimentos do comércio varejista (padarias e supermercados) localizados em diferentes pontos na cidade de Goiânia–Goiás.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Entre os meses de fevereiro de 2014 e janeiro de 2015 foram adquiridos no comércio local, padarias e supermercados, 34 amostras de queijo fatiado do tipo muçarela. As amostras foram adquiridas no dia do fatiamento e foram transportadas, em suas respectivas embalagens de armazenamento, até o laboratório de Pesquisa em Controle de Qualidade de Alimentos e Medicamentos (LPCQAM), da Faculdade de Farmácia (FF) da Universidade Federal de Goiás (UFG), onde foram imediatamente processadas.

Para a pesquisa *L. monocytogenes* seguiu-se o protocolo disponibilizado pelo *Bacteriological Analytical Manual*⁽¹¹⁾. Para tanto, a porções de 25 gramas de queijo muçarela fatiado foram adicionados a 225 mL de caldo de enriquecimento seletivo primário ("*Listeria Enrichment Broth*" - formulação UVM-1 – Oxoid, Inglaterra) em bolsa plástica estéril (Nasco Whirl-Pak, EUA). A bolsa plástica, contendo caldo UVM-1 com amostra, foi homogeneizada em "Stomacher" (Ethik Technology, Brasil) por dois minutos e, em seguida, incubada à temperatura de 30°C por 24h. Após o período de incubação, transferiu-se 0,1 mL do caldo UVM1 para um tubo de ensaio contendo 10 mL de caldo de enriquecimento seletivo secundário – Fraser (Oxoid) – que foi incubado a 35°C por 24 - 48h. Dos caldos Fraser que apresentaram coloração enegrecida (presuntivo para *Listeria* sp.) foi retirada uma alíquota de 0,1 mL para semeadura em superfície de ágar Oxford e ágar Palcam (Oxoid), que foram incubadas a 35°C por 24-48 h. Até cinco colônias características de *Listeria* sp. observadas nas placas (ágar Oxford – colônias pretas com halo enegrecido; ágar Palcam – colônias esverdeadas com halo enegrecido), foram transferidas com auxílio de alça bacteriológica para placas de ágar Soja Trypticase adicionado de 0,6% de Extrato de Levedura (TSAYE - Oxoid) e incubadas a 35°C por 24 h, para purificação das culturas. Após a purificação das culturas foram realizados testes de catalase e coloração de Gram.

Em seguida, foram realizados testes de motilidade e fermentação de carboidratos. Para a realização destes, uma colônia de cada isolado suspeito para *Listeria* sp. foi transferida para tubos de ensaio contendo caldo Infusão de Cérebro e Coração (BHI, Oxoid), que foram incubados a 35°C por 24h. Após incubação, 0,1 mL do caldo BHI foram transferidos para tubos de ensaio contendo *Purple Broth Base* (Difco, Maryland, EUA) adicionado dos seguintes carboidratos na concentração final 0,1%: dextrose, D-xilose, L-ramnose e D-manitol. Os tubos foram incubados a 35°C por até sete dias.

Para o teste de motilidade, a partir do caldo BHI contendo a cultura microbiana, realizou-se a inoculação com o auxílio de uma alça com formato de agulha em meio semi-sólido *Motility Test Medium* (BBL, EUA), acrescido de 0,3% de extrato de carne (Oxoid) e incubou-se à temperatura de 25°C por até sete dias.

Para a confirmação dos resultados utilizou-se o kit API *Listeria* (BioMeriéux, França). Uma cepa padrão de *L. monocytogenes* (ATCC 19117) e uma cepa de *L. innocua* (ATCC 33090) foram utilizadas como controle para os testes acima descritos.

Os isolados confirmados pelo API *Listeria* como *L. monocytogenes* foram congelados a -20°C em caldo BHI acrescido de 20% de glicerol (Sigma, Alemanha) para estudos posteriores.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Numerosos estudos sobre a ocorrência de *L. monocytogenes* em diferentes tipos de alimentos ao redor do mundo têm sido relatados. No que concerne aos queijos, a bactéria já foi isolada de muitas variedades em diversos países, inclusive no Brasil, sendo que, surtos de listeriose relacionados a queijos contaminados com a bactéria têm sido relatados desde a década de 1980^(8,12,13,14). No presente estudo, a presença de *L. monocytogenes* foi confirmada em quatro (11,75%) das 34 amostras de queijo muçarela analisadas e *L. innocua* foi detectada em uma (2,9%) das amostras avaliadas.

A contaminação por *L. monocytogenes* nas amostras de queijo muçarela fatiado avaliadas no presente estudo foi mais alta que a encontrada em outros estudos realizados em nosso país, envolvendo não apenas queijos, mas também outros APC, fatiados ou não. Silva et al. (1998) avaliaram a presença de *Listeria* spp. em queijos tipicamente brasileiros obtidos em mercados varejistas da cidade do Rio de Janeiro e encontraram contaminação por *L. monocytogenes* em 10,68% das amostras. Além disso, 12,62% das amostras estavam contaminadas por *L. innocua*, 5,83% por *L. grayi* e 0,97% por *L. welshimeri*⁽¹⁵⁾. Ratti⁽¹⁶⁾, em Ribeirão Preto, SP, analisou 30 amostras de queijo muçarela fatiado, 30 amostras de presunto cozido fatiado e 30 amostras de superfície de equipamento de fatiar. Três (3,34%) das 90 amostras avaliadas continham *L. monocytogenes* e outras três (3,34%) continham *L. innocua*. Dois dos isolados de *L. monocytogenes* detectados eram provenientes de alimento (presunto) e um do equipamento de fatiar, sendo que o patógeno não foi encontrado em queijo muçarela. Ramos e Costa⁽¹⁷⁾, analisaram 58 amostras de queijo artesanal tipo coalho em Manaus, isolando bactérias do gênero *Listeria* em apenas duas amostras (3,4%), sendo uma da espécie *L. monocytogenes* e uma *L. innocua*. Abraão et al.⁽¹⁸⁾, analisaram 90 amostras de diferentes tipos de queijo e 60 amostras de sorvete, no estado do Paraná. Nenhuma das amostras de sorvete apresentou contaminação por bactérias do gênero *Listeria*, enquanto que 12,20% das amostras de queijo foram positivas para *Listeria* sp., sendo 6,7% *L. monocytogenes* e 5,5% *L. innocua*. Martins e Germano⁽¹⁹⁾, em São Paulo, observaram uma maior contaminação por *L. monocytogenes* em amostras de salame (6,2%) que em amostras de presunto (0,8%). Ainda no âmbito dos APC, Sant'Ana et al.⁽²⁰⁾, em São Paulo, encontraram contaminação por *L. monocytogenes* em 3,1% das amostras de verduras e/ou legumes embalados prontos para consumo analisadas.

Os resultados para *L. monocytogenes* encontrados nesse estudo também foram superiores aos obtidos por diversos pesquisadores que avaliaram queijos e outros APC em diferentes países. Rudolf e Scherer⁽²¹⁾ realizaram uma pesquisa com queijos típicos da Europa (*red smear cheese*) avaliando 329 amostras. Destas, 21 (6,4%) foram positivas para *L. monocytogenes* e 39 (11,8%) positivas para outras espécies de *Listeria* (*L. innocua* e *L. seeligeri*). Na Turquia, estudos realizados com queijos tradicionais tipo Herby⁽²²⁾ e tipo Tulum⁽²³⁾ a incidência do patógeno foi de 3,93% e 4,8%, respectivamente. Pinto et al.⁽²⁴⁾, na Itália, detectaram *L. monocytogenes* em 105 (10%) de 1045 amostras de APC (produtos de pastelaria, salame, *cream cheese*, saladas a base de maionese, salmão defumado e queijo muçarela). É importante ressaltar que, das 105 amostras contaminadas por *L. monocytogenes*, nenhuma era proveniente de queijo muçarela. Um estudo realizado no Reino Unido⁽²⁵⁾, avaliou 1691 amostras de produtos cárneos fatiados prontos para o consumo e isolou *Listeria* sp de 45 amostras (2,82%), sendo que 21 desses isolados (1,53%) correspondiam a *L. monocytogenes*.

Até o momento não foi possível associar o consumo de alimentos contaminados com casos de listeriose no Brasil. Um dos fatores que possivelmente contribui para essa situação é o fato de muitos laboratórios de saúde pública ainda não realizarem rotineiramente a pesquisa desse patógeno em amostras clínicas ou de alimentos, e muitos médicos ainda não estarem alertas para a importância da bactéria^(7, 26). Além disso, o longo período de incubação da doença dificulta a elucidação de casos de surtos de origem alimentar⁽⁷⁾.

O isolamento de *L. monocytogenes* a partir de queijo muçarela fatiado, um alimento largamente consumido por brasileiros de todas as classes sociais, é bastante preocupante do ponto de vista de saúde pública, uma vez que os resultados apresentados confirmam que esse alimento pode atuar como importante veículo para transmissão do patógeno.

4. REFERÊNCIAS

1. WHO, World Health Organization [cited 2012 June 26]. *Food safety and foodborne illness*, 2007. Available from: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs237/en/>>
2. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, Griffin PM, Tauxe RV. *Food-related illness and death in the United States*. Emerg Infect Dis 1999; 5(5):607-625.
3. FDA, Food and Drug Administration [cited 2013 May 15]. Quantitative assessment of relative risk to public health from foodborne *Listeria monocytogenes* among selected categories of ready-to-eat foods. 2003. Available from: <<http://www.fda.gov/downloads/food/scienceresearch/researchareas/riskassessmentsafetyassessment/ucm197330.pdf>>
4. ILSI Research Foundation, Risk Science Institute. *Achieving continuous improvement in reductions in foodborne listeriosis - a risk based approach*. J Food Prot 2005; 68(9):1932-94.
5. MacDonald PD, Whitwam RE, Boggs JD, MacCormack JN, Anderson KL, Reardon JW, Saah JR, Graves LM, Hunter SB, Sobel J. *Outbreak of listeriosis among Mexican immigrants as result of consumption of illicitly produced mexican-style cheese*. Clin Infect Dis 2005; 40:677-82.
6. Gaulin C, Ramsey D, Bekal S. *Widespread listeriosis outbreak attributable to pasteurized cheese which led to extensive cross-contamination affecting cheese retailers, Quebec, Canada, 2008*. J Food Prot 2012; 75(1):71-8.
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. RDC nº 12, de 02 de janeiro de 2001. *Aprova regulamento técnico sobre os padrões microbiológicos para alimentos*. Brasília (Brasil): 2001.
8. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA. Instrução Normativa nº 9, de 9 de abril de 2009. *Institui os Procedimentos de Controle de Listeria monocytogenes em produtos de origem animal, prontos para o consumo*. Brasília (Brasil): 2009.
9. Destro MT. *Listeria monocytogenes na cadeia produtiva de alimentos: da produção primária ao consumidor final* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas/USP; 2006.
10. Barancelli GV, Silva-Cruz JV, Porto E, Oliveira CAF. *Listeria monocytogenes: ocorrência em produtos lácteos e suas implicações em saúde pública*. Arq Inst Biol. 2011; 78(1):155-168.
11. BAM - Bacteriological Analytical Manual. [cited 2014 May 18]. *Detection and Enumeration of Listeria monocytogenes in Foods*. April, 2011. Available from: <<http://www.fda.gov/food/foodscienceresearch/laboratorymethods/ucm071400.htm>>
12. Pintado CMBS, Oliveira A, Pampulha ME, Ferreira MASS. *Prevalence and characterization of Listeria monocytogenes isolated from soft cheese*. Food Microbiol 2005; 22(1):79-85.
13. Hof H. *History and epidemiology of listeriosis*. FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 35(3):199-202.

14. Lianou A, Sofos JN. A review of the incidence and transmission of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat products in retail and food service environments. *J Food Protect* 2007;70(9):2172-2198.
15. Da Silva MCD, HOFER E; TIBANA A. Incidence of *Listeria monocytogenes* in cheese produced in Rio de Janeiro, Brazil. *J Food Protect* 1998; 3:354-356.
16. Ratti RP. *Listeria monocytogenes* em alimentos fatiados e equipamentos: ocorrência, formação de biofilme e controle [dissertation]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas/USP; 2006.
17. Ramos SNM, Costa CA. Ocorrência de *Listeria monocytogenes* em queijo artesanal tipo coalho comercializado na cidade de Manaus-AM, Brasil. *Acta Amazon* 2003; 33(4):613-618.
18. Abrahão WM, Abrahão PRS, Monteiro CLB, Pontarolo R. Occurrence of *Listeria monocytogenes* in cheese and ice cream produced in the State of Paraná, Brazil. *Braz J Pharmaceut Sci.* 2008; 44(2):125-129.
19. Martins EA. *Listeria monocytogenes* em produtos fatiados do tipo *ready-to-eat*, presunto cozido e salame, comercializados no município de São Paulo: Ocorrência, quantificação e sorotipagem [thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública/USP; 2010.
20. Sant'ana AS, Igarashi MC, Landgraf M, Destro MT, Franco BDGM. Prevalence , populations and pheno- and genotypic characteristics of *Listeria monocytogenes* isolated from ready-to-eat vegetables marketed in São Paulo, Brazil. *Int J Food Microbiol* 2012; 155: 1-9.
21. Rudolf M, Scherer S. High incidence of *Listeria monocytogenes* in European red smear cheese. *Int J Food Microbiol* 2001; 63(11):91-98.
22. Sagun E, Sancak YC, Isleyici Ö, Ekici K. The presence and prevalence of *Listeria* species in milk and Herby cheese in and around Van. *Turk J Vet Anim Sci* 2001; 25:15-19.
23. Colak H, Hampikyan H, Bingol EB, Ulusoy B. Prevalence of *L. monocytogenes* and *Salmonella* spp. in Tulum cheese. *Food Control* 2007; 18(5):576-579.
24. Di Pinto A, Novello L, Montemurro F, Bonerba E, Tantillo G. Occurrence of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods from supermarkets in Southern Italy. *New Microbiol* 2010; 33(2):249-252.
25. FSA, Food Standards Agency [cited 2014 June 27]. A microbiological survey of retail ready-to-eat cooked sliced meats and pâtés with particular reference to the presence of *Listeria monocytogenes*. 2011. Available from: <<http://multimedia.food.gov.uk/multimedia/pdfs/fsis0111.pdf>>
26. Hofer E, Reis CMF, Hofer CB. Sorovares de *Listeria monocytogenes* e espécies relacionadas, isoladas de material clínico humano. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39(1):32-37.

Agência de Fomento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG).

OS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE 2 SÃO ALTERNATIVAS VIÁVEIS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2?

Camila Tavares de Sousa, Bianca Augusta Pereira de Paula,
Matheus Reis Martins e André de Oliveira Baldoni.

Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ) - Câmpus Divinópolis – MG

Submetido em: 19/06/2015

Aceito em: 02/10/2015

Publicado em: 31/12/2015

Paulo Roque Obreli Neto

Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO)

Camilo Molino Guidoni

Universidade Estadual de Londrina (UEL)

Autor Correspondente: André de Oliveira Baldoni*

Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Bairro Chanadour, CEP 35.501-296, Divinópolis – MG.

Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ) – Câmpus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO)

*E-mail: andrebaldoni@ufsj.edu.br

Resumo

O diabetes mellitus (DM) apresenta elevada prevalência mundial (382 milhões de indivíduos em 2013), com expectativas de aumento superior a 55% no número de casos em 2035 (592 milhões de indivíduos). Recentemente foi lançada uma nova classe de medicamento para o tratamento do DM tipo 2 (DM2): os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2). Esse trabalho teve como objetivo fazer uma análise das informações disponíveis relacionadas à indicações, contra-indicações, efetividade e segurança dos inibidores da SGLT-2. Como metodologia foi realizada uma revisão narrativa de estudos publicados na base de dados Pubmed até maio de 2015. Os resultados demonstraram que os inibidores da SGLT-2 apresentam efetividade na redução da hemoglobina glicada (0,5 a 1,0%), glicemia de jejum (30mg/dL), peso corporal (2 a 4kg), pressão arterial (2,5 a 4,5mmHg pressão arterial sistólica; 0,5 a 2,2mmHg pressão arterial diastólica). Os principais efeitos adversos estão relacionados a infecção genital feminina (5,4 a 11,4%), infecções do trato urinário (4,3 a 9,3%) e aumento do volume urinário (2,9 a 5,3%). Conclui-se que os inibidores da SGLT-2 possuem efetividade inferior à classes de antidiabéticos mais antigas e, na literatura, há poucas informações de segurança de uso a longo prazo.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Antidiabéticos, Inibidores da SGLT-2.

The inhibitors of the sodium glucose cotransportador 2 are viable alternatives in the treatment of diabetes mellitus type 2?

Abstract

The Diabetes Mellitus (DM) features high prevalence (382 million individuals in 2013), with expectations of an increase of more than 55% in the number of cases in 2035 (592 million individuals). Recently one new class of medicine for the treatment of DM type 2 (DM2) was inserted into the market: cotransporter inhibitors of sodium-glucose 2 (SGLT-2). We intend to analyze the available information related to indications, contraindications, efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors. As methodology we used a narrative review of studies published in Pubmed database until May 2015. As a result we obtain, SGLT-2 inhibitors exhibit effectiveness in reducing glycosylated hemoglobin (0.5 to 1.0%), fasting glucose (30 mg/dL), body weight (2 to 4 kg), blood

pressure (2.5 to 4.5mmHg systolic blood pressure; 0.5 to 2.2mmHg diastolic blood pressure). The main adverse effects are related to female genital infection (5.4 to 11.4%), urinary tract infections (4.3 to 9.3%) and the increased urinary volume (2.9 to 5.3%). We concluded that the SGLT-2 inhibitors have lower effectiveness than the classes of the oldest antidiabetics and, in literature, there are few information about safety in long-term use.

Keywords: Diabetes Mellitus, antidiabetic drugs, SGLT-2 inhibitors.

¿Los inhibidores del cotransporter de sodio y de glucosa 2 son alternativas viables en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2?

Resumen

El diabetes Mellitus (DM) presenta alta prevalencia (382 millones de individuos en 2013), con expectativas de aumento superior al 55% en el número de casos en 2035 (592 millones de individuos). Recientemente fue lanzado una nueva clase de medicamento para el tratamiento del DM tipo 2 (DM2): Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2). Realizar un análisis de las informaciones disponibles relacionadas a las indicaciones, contraindicaciones, efectividad y seguridad de los inhibidores de la SGLT-2. Fue realizada una revisión narrativa de estudios publicados en la base de datos Pubmed hasta mayo de 2015. Los inhibidores de la SGLT-2 muestran efectividad en la reducción de la hemoglobina glucosilada (0,5 a 1,0%), glucosa en ayunas (30mg/dL), de peso corporal (2 a 4 kg), presión arterial (2,5 a 4,5mmHg presión arterial sistólica; 0,5 a 2,2mmHg presión arterial diastólica). Los principales efectos adversos están relacionados con la infección genital femenina (5,4 a 11,4%), infecciones del tracto urinario (4,3 to 9,3%) y aumento del volumen urinario (2,9 a 5,3%). Los inhibidores de la SGLT-2 tienen efectividad inferior a las clases de antidiabéticos más antiguas y, en la literatura, pose época información sobre la seguridad a largo plazo.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, antidiabéticos, Inhibidores SGLT-2.

1. INTRODUÇÃO

O tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é realizado com o uso de medicamentos que alteram a absorção de carboidrato, aumentam a sensibilidade e/ou a secreção de insulina⁽¹⁾. Um estudo publicado evidencia a importância dos rins na regulação da concentração plasmática de glicose, e desencadeou pesquisas de desenvolvimento de novos antidiabéticos orais que atuam inibindo a reabsorção de glicose nos rins⁽²⁾.

A glicose não está ligada à proteína plasmática ou macromolécula na corrente sanguínea, ela passa por completa filtração glomerular, e é totalmente reabsorvida no túbulo proximal. Aproximadamente 180g de glicose é filtrada diariamente, sendo que 100% é reabsorvida e retorna à circulação sanguínea⁽³⁾.

O processo de reabsorção tubular ocorre ativamente por meio de dois cotransportadores de sódio-glicose (SGLT): o SGLT-2 que se encontra nos segmentos S1 e S2 e o SGLT-1 situado no segmento S3 do túbulo proximal⁽³⁾. A reabsorção de glicose nos túbulos renais ocorre 90% e 10% via SGLT-2 e SGLT-1, respectivamente⁽⁴⁾.

Quando a concentração de glicose plasmática ultrapassa a capacidade total de reabsorção dos cotransportadores SGLT (~375mg/mL), ocorre excreção de glicose na urina⁽⁵⁾. Entretanto, nos pacientes com DM2 pode ocorrer aumento da capacidade

de reabsorção de glicose através da expressão aumentada dos cotransportadores SGLT verificado nestes indivíduos, o que contribui para ocorrência de hiperglicemia⁽⁶⁻⁷⁾.

Com os resultados de efetividade, segurança e justificável relação risco/benefício dos estudos clínicos de fase I, II e III dos fármacos que inibem a reabsorção renal de glicose, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso clínico de uma nova classe terapêutica para o tratamento do DM2, os fármacos inibidores da SGLT-2. Entre 2013 e 2014, a FDA e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovaram o uso da dapagliflozina (Forxiga®), empagliflozina (Jardiance®) e canagliflozina (Invokana®) para o tratamento do DM2⁽⁸⁾.

Os inibidores da SGLT-2 apresentam custo elevado, porém, eles vêm sendo inseridos na prática clínica brasileira. Assim, torna-se essencial uma análise crítica de suas indicações, perfil de segurança, efetividade e contraindicações para promoção do uso racional desses medicamentos. Este trabalho teve como objetivo analisar o perfil de segurança e efetividade dos fármacos inibidores da SGLT-2.

2. METODOLOGIA

Para fundamentação deste trabalho, realizou-se a busca de informações nas bases de dados PubMed. Foram incluídos estudos publicados até Maio de 2015, nos idiomas inglês e português, que abordassem a temática sobre o perfil de indicação, de segurança e de efetividade dos fármacos inibidores da SGLT-2.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Indicações

Os inibidores do SGLT-2 têm se mostrado eficazes em pacientes com DM2 em todos os estágios da doença (pacientes com resistência à insulina, insulinopenia, ou ambos), pois sua ação independe da quantidade de insulina secretada e da sensibilidade do paciente à insulina. Os inibidores da SGLT-2 podem ser utilizados em monoterapia ou em terapia combinada com qualquer antidiabético oral e/ou insulina⁽²⁻⁹⁾. Porém, devido à limitada experiência clínica e elevado custo, esta classe não é indicada como a primeira escolha para o tratamento em monoterapia do DM2, sendo recomendado uso em terapia dupla ou tripla⁽¹⁰⁾.

Efeitos adicionais têm sido descritos em alguns ensaios clínicos com os inibidores de SGLT2, incluindo a perda de peso corporal e redução da pressão arterial, ambas são benéficas nessa população de pacientes⁽¹¹⁾.

3.2 Contraindicações

Os inibidores da SGLT-2 são contraindicados para pacientes com disfunção renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular (TFG) estimada inferior a 30ml/min/1,73 m² - Modificação da Dieta em Doença Renal (MDRD) ou depuração de creatinina persistentemente menor ou igual a 60 ml/min - Cockcroft-Gault), e em pacientes em diálise^(12,13). Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada não há necessidade de ajuste de dose, e o uso desses medicamentos deve ser realizado com cautela em pacientes com idade superior à 75 anos⁽¹²⁾.

O uso de inibidores da SGLT-2 é contraindicado durante a gestação e em mulheres lactantes, uma vez que em estudos feito em animais, os recém-nascidos expostos a estes fármacos exibiram uma multiplicidade de rim e malformação urogenital⁽¹²⁾.

Até o momento, não há indicação aprovada para a coadministração dessa classe com a insulinoterapia para tratamento de pacientes com Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), assim como não existem dados sobre segurança e eficácia em pacientes menores de 18 anos de idade⁽¹⁴⁾.

3.3 Efetividade

Ensaio clínico controlado randomizado de 12 a 54 semanas de duração verificaram reduções de 0,5 a 1,0% da hemoglobina glicada (HbA1c) e 30mg/dL da glicemia de jejum de pacientes com DM2 em monoterapia com inibidores da SGLT-2; que apresentavam HbA1c basal de 7,5-8,5%^(11,15).

O aumento na excreção urinária de glicose promovido pelos inibidores da SGLT-2 resulta em uma perda de 200–300kcal/dia, que pode ser um dos fatores responsáveis pela modesta perda de peso corporal (2 a 4kg) observada em pacientes utilizando medicamentos desta classe em período equivalente a 6 meses^(11,16).

Os inibidores da SGLT-2 também promovem diurese osmótica leve e consequentemente reduzem a pressão arterial dos pacientes que utilizam esses medicamentos (2,5 a 4,5mmHg pressão arterial sistólica; 0,5 a 2,2mmHg pressão arterial diastólica)^(11,17).

3.4 Aspectos farmacocinéticos

Os inibidores da SGLT-2 apresentam características fármaco cinéticas semelhantes, tais como: rápida absorção, elevada biodisponibilidade oral e meia-vida de eliminação longa. Apenas o empagliflozina apresenta redução na biodisponibilidade quando esse ocorre juntamente com a refeição, porém esta alteração é pouco significativa na prática clínica. Os representantes desta classe apresentam elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, e elevado volume de distribuição. Esses fármacos são metabolizados principalmente via glucuronidação. Dessa forma, o potencial de interação com medicamentos que são metabolizados pelo citocromo P450 é reduzido (Tabela 1)^(13,18,20,21,22).

Tabela 1: Características farmacocinéticas dos inibidores do cotransportadores de sódio-glicose 2.

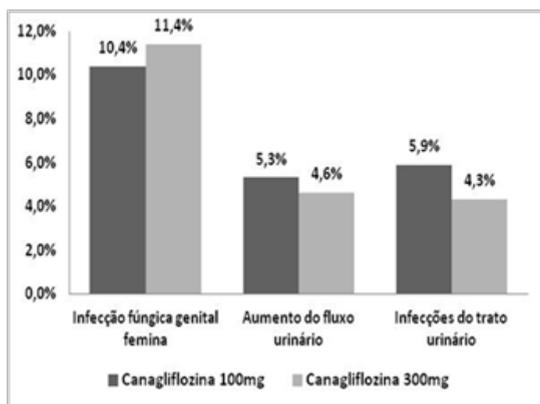
Variáveis	Dapagliflozina	Empagliflozina	Canagliflozina
Velocidade de absorção (Tmax)	2 horas	1,5 horas	1 a 2 horas
Biodisponibilidade oral	78%	–	65%
Taxa de ligação às proteínas plasmáticas	91%	86,2%	99%
Volume de distribuição	–	73,8 L	119L
Via de metabolização	- Glucuronidação via UGT1A9	- Glucuronidação via UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9	- Glucuronidação via UGT1A9 e UGT2B4 - Aproximadamente 7% é via CYP3A4
Via de excreção	- Renal 75% (menos de 2% inalterado) - Fecal 21% (15% inalterado)	- Renal 54,4% (metade inalterado) - Fecal 41,2% (principalmente inalterado)	- Renal 33% - Fecal 41,5%
Meia vida de eliminação	12,9 horas	12,4 horas	10,22–13,26 h

UGT: Uridina-Difosfato-Glicuronosil-Transferase. CYP:Citocromo P450.
Fonte:(13,22).

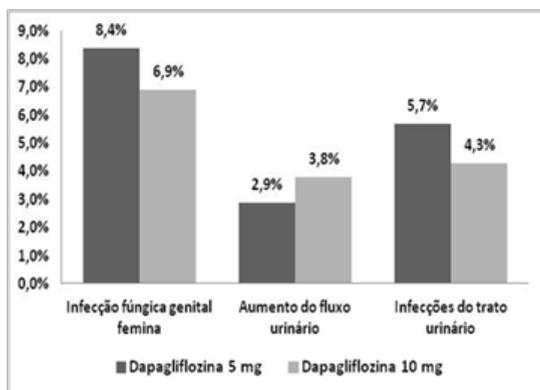
3.5 Perfil de segurança e eventos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são semelhantes entre as opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro, porém ocorrem variações na prevalência de determinados efeitos adversos quando comparamos os diferentes inibidores da SGLT-2. Como exemplo dessas diferenças, pode-se citar a prevalência de infecção fúngica genital feminina, de aumento do fluxo urinário e de infecções do trato urinário (ITU) (figura 1)⁽¹³⁾.

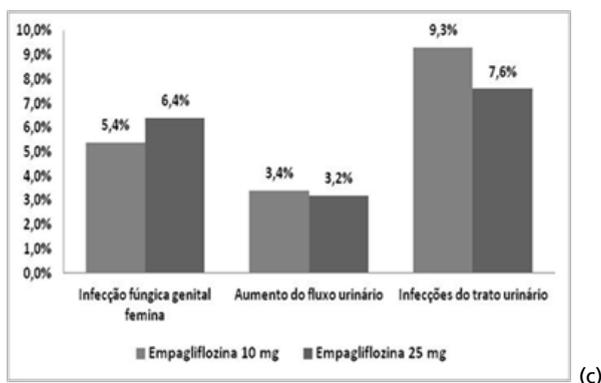
Figura 1: Efeitos adversos mais frequentemente encontrados nos estudos de fase I, II e III dos inibidores da SGLT-2: Canagliflozina (a), Dapagliflozina (b) e Empagliflozina (c). Fonte: ⁽¹¹⁾.



(a)



(b)



(c)

Além destes, após semanas de uso pode-se ocorrer quadro leve de desidratação com ocorrência de tontura e hipotensão ortostática, sobretudo em idoso sem uso de anti-hipertensivos (principalmente medicamentos que atuam no sistema renina angiotensina aldosterona eduréticos)⁽¹⁶⁾. Foram relatados casos de hipercalemia em pacientes que utilizavam inibidores da SGLT-2 e faziam o uso de diuréticos poupadores de potássio⁽¹⁹⁾.

Casos de neoplasias foram notados em pacientes que faziam uso dessa classe. A FDA registrou ensaios clínicos com pacientes em uso de dapagliflozina, relatando nove casos de câncer de bexiga no grupo de estudo (n=5478) e um caso no controle (n=3156). O uso da canagliflozina foi associado ao surgimento de neoplasias no túbulo renal, supra renal e testiculares. Devido à baixa incidência desses eventos, a FDA considerou que os resultados eram insuficientes para estabelecer causalidade, além de não ter sido notado nenhuma mutação durante os estudos pré-clínicos em animais⁽¹²⁾.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III evidenciam que os inibidores da SGLT-2 possuem efeito redutor de HbA1c e glicemia de jejum, porém essa atividade é inferior à classes de antidiabéticos mais antigas. Os inibidores do SGLT-2 apresentam baixo potencial de interação com medicamentos que são metabolizados pelo citocromo P450, porém, apresenta associação com eventos adversos importantes clinicamente, além do elevado custo. Assim, no presente momento, entende-se que os inibidores da SGLT-2 devem ser utilizados em pacientes que não apresentaram melhora significativa com os tratamentos convencionais, com contraindicações e/ou que apresentem efeitos adversos significativos aos antidiabéticos mais antigos.

5. REFERÊNCIAS

- Berhan A, Barker A. *Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trial.* BMC Endocr. Disord. 2013;230(5):1-11.
- Cersosimo E, Herrera CS, Triplitt C. *Inhibition of renal glucose reabsorption as a novel treatment for diabetes patients.* J Bras Nefrol. 2014;36:80-92.
- Wright EM. *Renal Na⁺-glucose cotransporters.* Am J Physio. 2001;280(1):10-18.

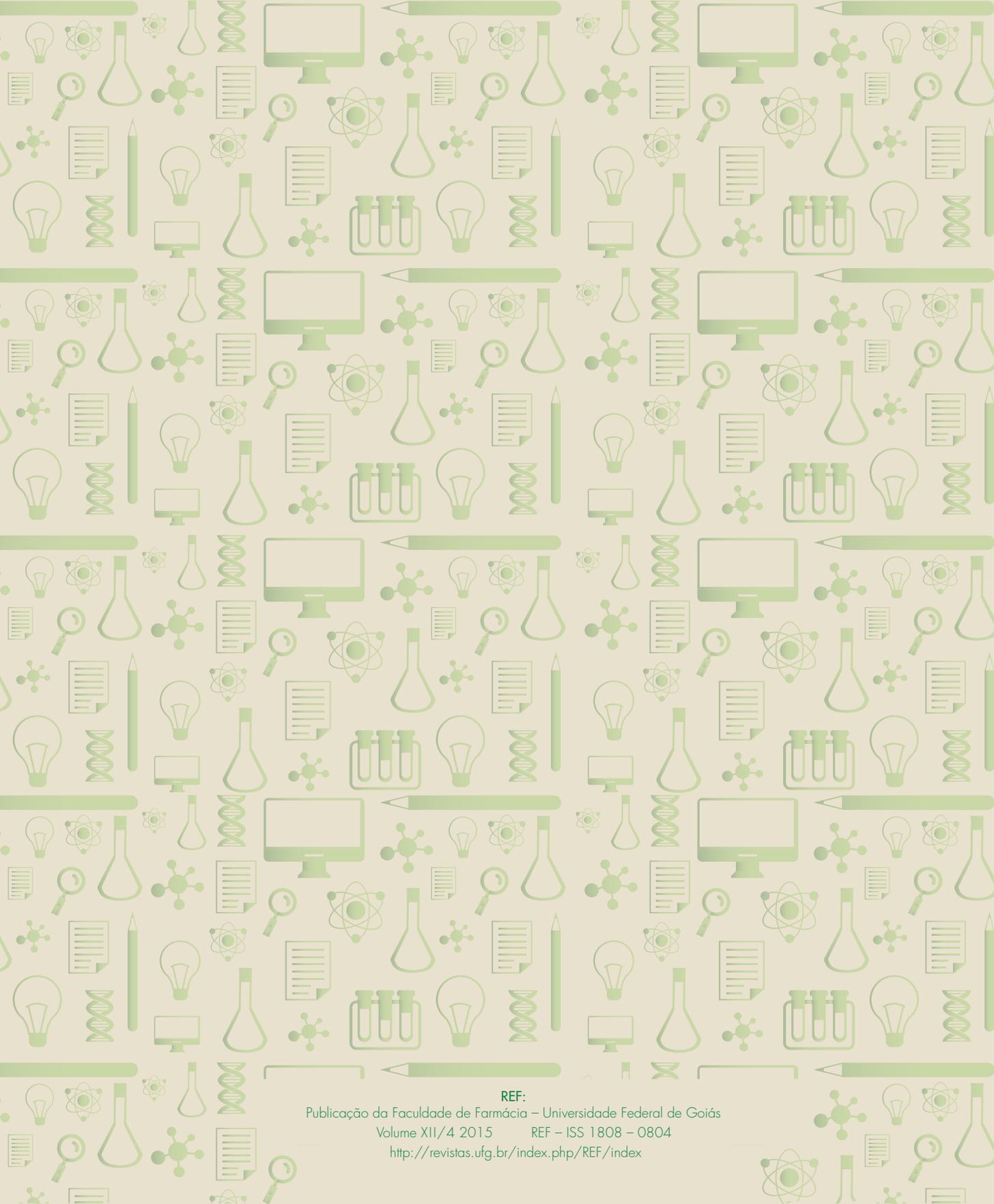
4. Vlotides G, Mertens PR. *Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1-6.
5. Abdul-Ghani MA, Defronzo RA. *Lowering plasma glucose concentration by inhibiting renal sodium-glucose co-transport*. J Intern Med. 2014;276:352-363.
6. Farber SJ, Berger, EY, Earle DP. *Effect of diabetes and insulin on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose*. J Clin Invest. 1951;30:125-129.
7. Defronzo RA. Banting Lecture. *From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. D-Journal. 2009;58:773-795.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. 2015. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp>. Acesso em: 25 mar. 2015.
9. Mikhail N. *Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes*. WJD. 2014;5:854-859.
10. ADA - American Diabetes Association. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/>>. Acesso em: 26 mar. 2015.
11. Whalen K, Miller S, Onge ES. *The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes*. ClinTher, 2015; 37, 1150-1166.
12. *Food and Drug Administration*. FDA background document, BMS-512148NDA202293 dapagliflozin and FDA Briefing Document, NDA 204042 Canagliflozin tablets. Drug Advisory Committee Meeting, 2013.
13. Thomson MICROMEDEX. DRUGDEX®: *Pesquisa de medicamentos*. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-com.ez32.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch#>>. 2015.
14. Blond L, Wilding, JP, Chiasson, JL, Polidori D, Meininger, G, Stein, P. *Prolonged use of dapagliflozin versus glipizide in obese type 2 diabetic patients*. American Diabetes Association (ADA). Chicago, 2013;73:1110.
15. Daily G. *Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An overview of safety and efficacy based on Phase 3 trials*. D-Journal, 2015; 7; 448-61.
16. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K. Canagliflozin DIA 2001 study group. *Dose ranging effects of canagliflozin a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes*. Diabetes care. 2012;35:1232-1238.
17. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med, 2013;59:262-274.
18. Scheen A. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter inhibitor*. Clin Pharm. 2014;53:213-225. I
19. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active controlled noninferiority trial*. Diabetes Care. 2011;34:2015-2022.
20. SCHEEN AJ. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease*. ClinPharmacokinet. 2015; 54:691-708.

21. Devineni D, Polidori D. *Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug–Drug Interaction Profile of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor*. ClinPharmacokinet (Online). 2015.
 22. Iijima H, Kifuji T, Maruyama N, Inagaki N. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Canagliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus* (Online). AdvTher. 2015
-



FF

FACULDADE DE
FARMÁCIA



REF:

Publicação da Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás

Volume XII/4 2015 REF – ISS 1808 – 0804

<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index>