



Revista Eletrônica de

FARMÁCIA

Electronic Journal of Pharmacy



Referência:

Publicação da Faculdade de Farmácia
Universidade Federal de Goiás (UFG)
Volume XIII, número 1, 2016
REF – ISSN 1808–0804
<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index>





Revista Eletrônica de

FARMÁCIA

Electronic Journal of Pharmacy

Volume XIII, n. 1, 2016

REF – ISSN 1808 – 0804

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

Reitor

Orlando Afonso Valle do Amaral

Vice-Reitor

Manoel Rodrigues Chaves

Pró-Reitor de Pós Graduação

José Alexandre Felizola Diniz Filho

Diretor do CEGRAF/UFG

Antonio Corbacho Quintela



FACULDADE DE FARMÁCIA

Direção

Maria Teresa Freitas Bara

Telma Alves Garcia

REVISTA ELETRÔNICA DE FARMÁCIA

Editor

Flávio Marques Lopes

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 Fratari 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

Vania dos Santos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
Rita Goreti Amaral, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás
Patrícia Taveira de Brito Araújo, Hospital de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
Jeferson de Oliveira Salvi, Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná.
Márcia Reis Felipe, Universidade do Vale do Itajaí
Andrea Ungari, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Marco Junio Peres, Universidade Estadual de Goiás
Patrícia Abrão de Oliveira, Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Jose Realino de Paula, Universidade Federal de Goiás
Amanda Queiroz Soares, Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás
Dayani Galato, Universidade de Brasília

ASSESSORIA CIENTÍFICA

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

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
Leticia Lima Vieira

Espanhol
Bruna Mundim Tavares
Fabiene Riány Azevedo Batista

PROJETO GRÁFICO

Igor Oliveira Augstroze Aguiar

EDITORAÇÃO

Alanna Oliva

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. 13, n. 1 (2016) -. Goiânia : UFG, 2016.

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

INDEXADA EM:

Directorio de Publicaciones Cientificas Seriadas 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)
Scholar Google – Google Acadêmico

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

EVOLUÇÃO CONCEITUAL DA BIOSSEGURANÇA NA MANIPULAÇÃO DE ANTINEOPLÁSTICOS	6
EVOLUÇÃO DOS MÉTODOS QUANTITATIVOS EMPREGADOS PARA PLANTAS MEDICINAIS AO LONGO DAS EDIÇÕES DA FARMACOPEIA BRASILEIRA.....	18
CONSUMO ALIMENTAR, PESO CORPORAL E PERFIL BIOQUÍMICO DE RATOS TRATADOS COM DIFERENTES TIPOS DE ADOÇANTES	28
AVALIAÇÃO DE PRESCRIÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS EM UM CENTRO DE ATENDIMENTO PSICOSSOCIAL (CAPS) DE UM MUNICÍPIO SITUADO NO SUDESTE GOIANO	37
MEDICAMENTOS SOB CONTROLE ESPECIAL: UMA ANÁLISE DOS ERROS DE MEDICAÇÃO E INDICADORES DE PRESCRIÇÃO.....	45

EVOLUÇÃO CONCEITUAL DA BIOSSEGURANÇA NA MANIPULAÇÃO DE ANTINEOPLÁSTICOS

Iago Dillion Lima Cavalcanti*, Rosiel José dos Santos, Risonildo Pereira Cordeiro
Faculdade ASCES

E-mail: *iagodillion@hotmail.com

Submetido em: 15/08/2014

Aceito em: 02/10/2016

Publicado em: 31/03/2016

Resumo

A manipulação dos agentes antineoplásicos é uma das atividades dos profissionais farmacêuticos, que se veem expostos constantemente a esses agentes nocivos à saúde humana. O grande papel da biossegurança é conferir proteção e segurança a esses profissionais com o intuito de diminuir os riscos de exposição ocupacional através da utilização de equipamentos especializados e vestimentas adequadas. Para tanto, foi realizada uma revisão narrativa de literatura, cujo principal objetivo foi informar sobre as principais causas da exposição a agentes antineoplásicos e quais as medidas necessárias para diminuir a exposição desses trabalhadores. Atualmente, vivemos sob constante mudança com o surgimento de novas tecnologias, nos possibilitando o aprimoramento e a elaboração de novos equipamentos para conferir maior segurança do trabalhador e aprimorar sua produção. A orientação sobre o uso correto desses equipamentos oferece maior segurança ao manipulador e a falta de informação é o principal causador da exposição ocupacional desses profissionais. A evolução da biossegurança na manipulação de antineoplásicos não irá evitar o risco de exposição a este tipo de medicamento sem um treinamento adequado desses profissionais. E estudos comprovam que a principal causa de exposição é a falta ou utilização inadequada de equipamentos de proteção.

Palavras-chave: Antineoplásicos, Exposição Ocupacional, Citostáticos, Medidas de segurança, Riscos ocupacionais.

Conceptual evolution of the biosafety in manipulation of antineoplastics

Abstract

One of the pharmacist activities is the manipulation of antineoplastic agents, who find themselves constantly exposed to these harmful agents. The major role of biosecurity is to provide protection and security to these professionals in order to reduce the risk of occupational exposure through the use of specialized equipment and appropriate attire. Therefore a literature narrative review was conducted, whose main purpose is to inform about the main causes and consequences of exposure to antineoplastic agents and which measures can be taken to reduce the exposure of workers. We currently live on changing with the emergence of new Technologies, which enable the improvement and development of new equipment to enhance the safety of workers and improve their production. The guidance of the proper use of such equipment enables better security to the handler and the lack of information is the main cause of occupational exposure of these professionals. The evolution of biosafety in handling antineoplastic drugs will not prevent the risk of exposure to this type of medication without proper training of these professionals, and studies prove that the main cause of exposure is the lack of equipment and improper use of it.

Key-words: Antineoplastic Agents, Occupational Exposure, Cytostatic Agents, Security Measures and Occupational Risks.

Evolución conceptual de la bioseguridad en la manipulación de antineoplásicos

Resumen

La manipulación de los agentes antineoplásicos es una de las actividades de los profesionales farmacéuticos, que a menudo se exponen a estos agentes nocivos a la salud humana. La grande función de la bioseguridad es conferir protección y seguridad a estos profesionales con el objetivo de reducir los riesgos de exposición ocupacional a través de la utilización de equipamientos especializados y vestimentas adecuadas. Por lo tanto, se realizó una revisión narrativa de la literatura, cuyo principal objetivo fue informar sobre las principales causas de la exposición a los agentes antineoplásicos y cuales los procedimientos necesarios para reducir la exposición de estos trabajadores. Actualmente, vivimos en constantes cambios con el surgimiento de nuevas tecnologías, que nos posibilitan la mejoría y la elaboración de nuevos equipamientos para conferir mayor seguridad al trabajador y mejorar su producción. La orientación sobre el uso correcto de estos equipamientos ofrece mejor seguridad para quien manipula y la falta de información es la principal causa de la exposición ocupacional de estos profesionales. La evolución de la bioseguridad en la manipulación de antineoplásicos no irá evitar el riesgo de exposición a este tipo de medicamento sin preparación adecuada de estos profesionales. Y estudios comprueban que la principal causa de la exposición es la falta o la utilización inadecuada de equipamientos de protección.

Palabras clave: Antineoplásicos, Exposición Ocupacional, Citostáticos, Medidas de Seguridad y Riesgos Ocupacionales.

INTRODUÇÃO

Biossegurança é um conjunto de ações voltadas ao controle, segurança e à diminuição de riscos relacionados à atividade de pesquisa, produção, desenvolvimento tecnológico e prestação de serviços que podem comprometer a saúde do homem, do meio ambiente ou a qualidade dos trabalhos desenvolvidos⁽¹⁻²⁾. O conceito de biossegurança baseia-se através da definição do risco, sendo definido como uma realidade objetiva podendo ser medida, controlada e gerenciada⁽³⁾.

Essa ciência visa ao controle dos métodos de segurança para evitar riscos de acidentes químicos, físicos, microbiológicos e ecológicos envolvendo a análise dos riscos a que estão expostos constantemente os profissionais de saúde e de laboratórios em suas atividades e ambientes de trabalho⁽⁴⁻⁵⁾. A avaliação dos riscos envolve vários aspectos relacionados às boas práticas em laboratórios (BPLs), à manipulação de agentes biológicos, à infraestrutura dos laboratórios e à qualificação das equipes⁽⁵⁾.

O quimioterápico é um composto químico, utilizado no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos, o qual quando é aplicado ao câncer é chamado de quimioterapia antineoplásica ou antitumoral⁽⁶⁾.

Os antineoplásicos são medicamentos que atuam no ciclo celular de células de rápida proliferação. Fazem parte de uma categoria de fármacos que além de atuar sobre as células cancerígenas podem também causar neoplasias, por interferirem no ciclo celular de células normais⁽⁷⁻⁸⁾.

A quimioterapia antineoplásica começou a ser estudada e utilizada no final do século XIX através da descoberta da solução de Fowler (Arsenito de potássio) por Lissauer, em 1865, e da toxina de Coley (associação de toxinas bacterianas). Em 1890, porém, foi a partir da exposição dos soldados ao gás mostarda, usado nas duas Guerras Mundiais como arma química, que se observou nesses indivíduos o desenvolvimento de hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. Por meio de vários estudos clínicos realizados por farmacologistas com o gás mostarda, verificou-se um avanço crescente da quimioterapia antineoplásica⁽⁹⁾.

Grande parte dos agentes antineoplásicos apresenta um potencial mutagênico, teratogênico e carcinogênico. A manipulação inadequada desses agentes pode promover a exposição ocupacional através da inalação do agente e da absorção cutânea⁽¹⁰⁾. Essa exposição ocupacional é a situação em que o trabalhador entra em contato com o agente químico possibilitando a produção de efeitos na superfície do organismo ou efeitos sistêmicos devido à penetração do agente podendo ser de curto, médio ou longo prazo⁽¹¹⁾. Tal exposição pode ser evitada com a utilização de equipamentos de biossegurança, levando a necessidade de atenção e execução das práticas de biossegurança na manipulação dos agentes antineoplásicos⁽¹²⁾.

Sendo assim, esse estudo tem como objetivo demonstrar os principais riscos e causas da exposição de manipuladores de agentes antineoplásicos, trazendo uma evolução conceitual da biossegurança nesta área.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão narrativa de literatura, exploratória, descritiva, de caráter transversal sobre a evolução conceitual da manipulação de agentes antineoplásicos. A estrutura da revisão foi dividida em seções, partindo do assunto mais abrangente ao mais específico, seguindo uma ordem cronológica das publicações, durante um período compreendido entre 2000 a 2012. Os artigos selecionados deveriam atender aos seguintes critérios de inclusão: conter informações sobre os equipamentos de biossegurança na manipulação de fármacos; mecanismo de ação dos antineoplásicos; seus efeitos colaterais devidos à exposição; etapas da manipulação de agentes citotóxicos e riscos ocupacionais devido à exposição a substâncias citotóxicas.

Foram excluídos artigos que estavam disponíveis somente em resumo, artigos que embora falassem da manipulação de antineoplásicos não citavam os cuidados com a biossegurança e/ou os que falavam sobre os equipamentos e métodos de biossegurança, mas se referiam a outros temas que não incluíssem o processo de manipulação de medicamentos.

Esta revisão foi realizada com base em publicações da área, com a utilização dos seguintes descritores: “Antineoplásicos”, “Exposição Ocupacional”, “Citostáticos”, “Medidas de segurança” e “Riscos ocupacionais”. Os artigos foram obtidos através dos bancos de dados Pubmed, Scielo, LILACS- Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde, Portal da Capes, BVS e Livros Acadêmicos que versavam sobre o tema abordado. Foram também utilizados livros de leitura corrente (literários e/ou técnicos); Obras de referência (como dicionários e enciclopédias); Teses e dissertações; Periódicos científicos; Anais de encontros científicos e Periódicos de Indexação.

Foram selecionados cerca de 60 artigos relacionados ao tema, dos quais apenas 19 artigos se adequaram aos critérios de inclusão previstos para a composição deste estudo.

1. BIOSSEGURANÇA

Com o passar dos anos, muitos estudos foram realizados, principalmente nos anos 70, observando casos de infecções adquiridas por funcionários de laboratórios que manipulavam agentes infecciosos e também por trabalhadores que atuavam na limpeza desses laboratórios. Embora esse risco de contaminação atingisse o funcionário, nenhum estudo registrava casos de contaminação secundária, ou seja, não representavam uma ameaça à sociedade⁽¹³⁾.

Com o avanço tecnológico procurou-se proteger trabalhadores e o meio ambiente dos possíveis riscos. A Conferência de Asilomar surgiu como uma tentativa de discutir e apresentar propostas para minimizar e controlar os riscos do progresso científico, sendo um importante marco para a construção do conceito de biossegurança⁽¹⁴⁾.

A preocupação com a biossegurança se tornou mais intensa com o aumento da circulação de pessoas e mercadorias no mundo, além da possibilidade de utilização de vírus e bactérias em atentados terroristas devido à exportação de agentes infecciosos em países para estudos laboratoriais⁽¹⁵⁾.

Em 1980, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a biossegurança como uma prática de prevenção em atividades laboratoriais contra agentes patogênicos, chegando a classificar os riscos como biológicos, químicos, físicos, radioativos e ergonômicos. Na década seguinte houve a inclusão ao conceito de temas como o meio ambiente, a tecnologia de DNA recombinante e animais em programas de biossegurança⁽⁴⁾.

Em 1995, houve a criação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) com o objetivo de estabelecer normas nas atividades que envolvessem construção, cultivo, manipulação, uso, transporte, armazenamento, comercialização, consumo, liberação e descarte relacionados a organismos geneticamente modificados em todo o território brasileiro, com o intuito de diminuir os riscos em relação à exposição a estes organismos, visando proteger a saúde do homem⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

1.1 Biossegurança na manipulação de agentes contaminantes

Na manipulação de agentes infecciosos, utiliza-se o termo contenção para descrever os métodos de segurança, cujo objetivo é proteger e minimizar os riscos de exposição da equipe do laboratório, no qual são utilizados termos como barreira de contenção primária que visa à proteção da equipe de laboratório com a utilização de equipamentos apropriados e a barreira de contenção secundária que foca na proteção ao meio externo do laboratório, através da combinação de um projeto das instalações e das práticas operacionais⁽¹³⁾. Essas barreiras são de grande importância na prática de laboratórios, sendo considerados como elementos vitais de medidas de contenção⁽¹⁸⁾.

Inseridos como barreira de contenção primária, os equipamentos de proteção individual (EPI's) e os equipamentos de proteção coletiva (EPC's) são de total importância para minimizar a exposição aos riscos ocupacionais e evitar possíveis acidentes em laboratórios ou até mesmo, em casos de acidentes, reduzir os riscos ao trabalhador⁽²⁾.

A estrutura do laboratório, sua localização e instalações físicas são consideradas como barreiras secundárias, nos quais esses dependerão do risco de transmissão dos agentes específicos manipulados no laboratório visando à proteção para os funcionários e principalmente para o ambiente externo ao laboratório⁽¹³⁾.

A combinação de práticas e técnicas de laboratórios, equipamentos de segurança e instalações do laboratório são classificados como Níveis de Biossegurança (NB), no qual são divididos em quatro níveis de biossegurança sendo o NB-1 um nível básico de contenção, no qual não há uma necessidade de utilização de barreiras de contenção já que esses laboratórios não manipulam agentes infecciosos patogênicos a saúde humana e o NB-4 são laboratórios que apresentam um alto risco de exposição e infecção aos funcionários de laboratório, cujas barreiras de contenção são de alto nível para assegurar total proteção do manipulador⁽¹³⁾.

Essas classificações estabelecem quais equipamentos de proteção individual e coletivos são necessários de acordo com os níveis de biossegurança e quais os agentes infecciosos que podem ser manipulados de acordo com sua classe de risco, cuja monitoração e o controle na manipulação de agentes geneticamente modificados são de responsabilidade da CTNBio, objetivando a segurança dos consumidores e da população em geral e a proteção ao meio ambiente^(13,19).

1.2 Biossegurança na manipulação de medicamentos

São várias as etapas necessárias para a manipulação de um medicamento assegurando as Boas práticas de manipulação em farmácias. A manipulação de medicamentos em locais inadequados e/ou até mesmo a in experiência do profissional manipulador podem acarretar uma série de riscos. As normas que asseguram as boas práticas em manipulação são estabelecidas através da RDC N° 67 de 8 de Outubro de 2007, que dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias visando à padronização das fórmulas farmacêuticas produzidas em farmácias, como também a segurança do trabalhador e a qualidade do produto que será dispensado⁽²⁰⁾.

Muitos agentes manipulados em farmácias podem causar sérios riscos devido à exposição, por isso vê-se a necessidade da utilização de EPI's e EPC's e na elaboração de Procedimentos Operacionais Padrão (POP) para minimizar os riscos decorrentes dessa exposição.

Os agentes químicos podem provocar vários danos à saúde, no qual as principais formas de contaminação ao ser humano são através da penetração da substância pelo contato com a pele ou por inalação. Os danos causados por essas substâncias dependem do agente em questão, gerando sintomas como irritação na garganta e nos olhos, dor no peito, reações alérgicas, entre outros, cuja sintomatologia vai depender da intensidade e da quantidade de substância ao qual o trabalhador ficou exposto⁽²¹⁾.

2. MANIPULAÇÃO DE ANTINEOPLÁSTICOS: EVOLUÇÃO DOS EQUIPAMENTOS DE BIOSSEGURANÇA

No que diz respeito à biossegurança no âmbito hospitalar, principalmente na manipulação de antineoplásicos, tem-se avaliado a eficácia dos equipamentos de proteção e os aprimorados para evitar a exposição ocupacional dos profissionais de saúde. O principal equipamento utilizado na manipulação de antineoplásicos é a câmara de fluxo de ar laminar, que apresentam dois tipos: A câmara de fluxo de ar laminar horizontal e vertical, no qual o estudo de CONNOR e colaboradores⁽²²⁾ observou um risco de exposição maior aos profissionais que utilizavam a câmara de fluxo de ar laminar horizontal, por essa apenas proteger o medicamento para que o mesmo não seja contaminado, diferente da câmara de fluxo de ar laminar vertical que protege tanto o medicamento como o manipulador, sendo atualmente a mais utilizada em farmácias que manipulam esses agentes⁽²³⁾.

A utilização de dispositivos fechados, seringas descartáveis com conexão do tipo *luer-lock*, que são seringas no qual as agulhas são fixadas ao corpo da seringa com um movimento de giro e, portanto, não possui o risco de deslizar, tornando-a mais segura. Também são utilizadas telas absorventes monouso, que é impermeável no lado inferior e absorvente no lado superior, impedindo o derramamento do fármaco no interior da câmara, sendo essa uma das recomendações para evitar a contaminação do trabalhador⁽²⁴⁻²⁵⁾. O uso de filtros hidrofóbicos para conexão de agulhas é bastante vantajoso para a manipulação desses agentes, pois evita a formação de aerossóis durante o preparo dos medicamentos. Alguns países desenvolvidos fazem uso de um dispositivo de segurança denominado de sistema fechado, no qual o dispositivo previne a liberação do medicamento para o ambiente durante a manipulação e a administração, por apresentar uma câmara de expansão que evita a formação de aerossol e com isso diminuindo a contaminação, mesmo com a manipulação dos medicamentos fora da câmara de segurança biológica⁽²⁶⁾.

O avental deve apresentar baixa permeabilidade, baixa liberação de partículas, frente fechada, de mangas longas e punho elástico e as luvas devem ser do tipo cirúrgica, de látex com punho longo, sem talco e estéreis, recomendando-se trocá-las a cada hora. A utilização de dois pares de luva protege mais o manipulador minimizando o risco de contato do medicamento com o mesmo⁽²⁷⁻²⁸⁾.

Com o intuito de minimizar os riscos da exposição ocupacional aos agentes antineoplásicos, surgiram as recomendações de segurança e orientações para o manuseio desses agentes. A RDC Nº 220 de 21 de setembro de 2004 dispõe as principais recomendações sobre o manuseio, descarte, transporte e administração dos antineoplásicos para minimizar esses riscos, no qual especifica quais os equipamentos de proteção individual e coletiva são necessários para a proteção do profissional oncologista, como atuar em casos de contaminação por extravasamento ou derramamento do medicamento no ato da manipulação⁽²⁹⁻³⁰⁾.

3. RISCO À EXPOSIÇÃO AOS ANTINEOPLÁSTICOS

As condições de trabalho e o manuseio inadequado dos agentes antineoplásicos são os principais responsáveis pela exposição ocupacional dos profissionais manipuladores desses agentes através da inalação do mesmo na forma de aerossóis e pela absorção

cutânea⁽¹⁰⁾. O risco devido à exposição a esses agentes vai depender da intensidade da exposição e da toxicidade da substância em questão, sendo uma exposição cumulativa que pode ser evitada com o uso de equipamentos de biossegurança^(12,31).

A grande maioria dos agentes antineoplásicos apresenta ação mutagênica, carcinogênica, teratogênica e fetotóxica ao indivíduo exposto a essas substâncias, mas não são todos os antineoplásicos que tem ação carcinogênica. A International Agency for Research on Cancer (IARC) expõe algumas substâncias que tem ação carcinogênica ao ser humano. O Quadro 01 apresenta alguns fármacos que são classificados pela IARC como carcinogênicos ou não ao ser humano⁽³²⁾.

Quadro 01 - Classificação dos agentes antineoplásicos pela sua ação carcinogênica

Classe	Fármacos
Fármacos carcinogênicos ao ser humano	<ul style="list-style-type: none"> • Busulfan • Ciclofosfamida • Clorambucil • Etoposido • Melfalan • Treossulfan • Terapia composta por mostarda nitrogenada, Oncovina, procarbazona e prednisona
Prováveis fármacos carcinogênicos ao ser humano	<ul style="list-style-type: none"> • Adriamicina • Azacitidina • Cisplatina • Teniposido
Possíveis fármacos carcinogênicos ao ser humano	<ul style="list-style-type: none"> • Amsacrina • Bleomicina • Dacarbazina • Daunomicina • Merfalan • Mitomicina C • Mitoxantrona
Fármacos não classificados como carcinogênicos ao ser humano	<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluoruracilo • Actinomicina D • Hidroxiureia • Isofosfamida • Metotrexato • Vinblastina • Vincristina

FONTE: Suspiro; Prista, 2012⁽³³⁾

Os agentes antineoplásicos são capazes de inibir o crescimento e/ou os processos vitais das células tumorais com uma ação tóxica tolerável sobre as células normais, impedindo e/ou diminuindo a replicação do DNA, não apresentando ação seletiva

aos tecidos neoplásicos⁽²⁵⁻²⁶⁾. Esses agentes podem se disseminar no ambiente no estado sólido, na forma de pó, ou no estado líquido que é mais frequente, na forma de aerodispersa, no qual a principal porta de entrada do fármaco no organismo é pela absorção do agente pela pele. A presença de lesões no momento da exposição ao agente antineoplásico facilita sua absorção. Outras formas de absorção é pela via inalatória e por ingestão pelo contato das mãos contaminadas com a mucosa oral ou pela ingestão de alimentos contaminados⁽⁸⁾.

Os fármacos quimioterápicos são tóxicos a qualquer tecido cuja proliferação é rápida, que possuem alta atividade mitótica e ciclos celulares curtos, sendo os principais causadores de patologias aos profissionais que trabalham em ambientes hospitalares. São vários os danos provocados pela exposição ocupacional a esses agentes que podem causar desde efeitos simples, como vômitos, cefaleia, vertigens, tonturas e hiperpigmentação cutânea, até efeitos mais graves e complexos, como carcinogênese, efeitos mutagênicos e teratogênicos que são identificados em profissionais que manipulam e administram esses fármacos sem a utilização de equipamentos de biossegurança individual ou coletivo⁽³⁴⁾.

Várias investigações são realizadas constantemente com o intuito de avaliar os riscos não só dos profissionais que manipulam antineoplásicos, mais também os que entram em contato na administração do medicamento ao paciente, relatando vários riscos principalmente em mulheres gestantes, constatando casos de aborto espontâneo e má- formação do feto. Apesar dos casos de danos a saúde devido à exposição aos quimioterápicos, é difícil determinar um grau de risco ao qual esses profissionais estão expostos⁽²³⁾.

São vários os fatores que afetam a exposição do manipulador como a forma física do material, quantidade de medicamento preparado, frequência ou duração da manipulação do fármaco, potencial de absorção, uso inadequado ou insuficiente de EPI's, equipamentos de proteção coletiva inadequados, ausentes ou mal utilizados, a toxicidade dos fármacos manipulados, como também o tempo de preparo ou até mesmo a forma de manuseio desses agentes vão determinar o risco de exposição do trabalhador⁽³⁵⁾.

Como não se tem conhecimento suficiente sobre o mecanismo de ação de determinadas substâncias tóxicas, o que impossibilita a definição de um nível de exposição seguro com a ausência de efeitos tóxicos, vê-se a necessidade de manter os níveis de exposição mais baixos possíveis, ainda mais com o aumento de fármacos específicos que tem levado a um aumento da potência dos novos fármacos, o que representa um desafio para a detecção de níveis baixos de exposição. O nível de exposição não depende só da quantidade de fórmulas preparadas por dia, mas também da forma como o fármaco é manipulado e da utilização das medidas de proteção. No ato de manipulação de antineoplásicos, a forma como o medicamento é manipulado pode diminuir a liberação de aerossóis e o risco de derramamento do mesmo no ato da manipulação, o que resulta na diminuição da exposição do manipulador, juntamente com a utilização de equipamentos adequados⁽³⁵⁻³⁶⁾.

A orientação, capacitação e utilização de equipamentos de proteção ao profissional de saúde, que entra em contato constantemente com agentes antineoplásicos, é um dos pontos importantes para minimizar a exposição a estes agentes e evitar possíveis danos à saúde desses trabalhadores.

4. BIOSSEGURANÇA NA MANIPULAÇÃO DE ANTINEOPLÁSICOS

Para que o setor de quimioterapia seja um local seguro para o trabalhador e para a redução de riscos de contaminação, é necessário que haja uma distribuição adequada de áreas e setores, disponibilizar equipamentos e materiais que permitam garantir a segurança dos funcionários e é preciso que as normas e procedimentos de segurança estejam definidos claramente, visando orientar e alertar os profissionais para os possíveis riscos⁽³⁷⁾.

A Norma Regulamentadora N° 32, do Ministério do Trabalho e Emprego (MTE), de 16 de novembro de 2005 é destinada à saúde e à segurança do trabalhador voltada exclusivamente para área hospitalar, apontando os possíveis riscos de contaminação

por agentes biológicos, químicos, radioativos, entre outros, visando diminuir os acidentes de trabalho e possibilitando segurança e proteção dos trabalhadores que estão constantemente expostos a substâncias que podem provocar danos à saúde dos profissionais que trabalham nesse setor⁽³⁸⁾.

Para determinar o potencial de exposição ocupacional no ambiente de trabalho, é necessário conhecer a substância em questão, identificar quais as vias de exposição para determinar os principais equipamentos de proteção, caracterizar as áreas de maior contaminação, identificar quais os fatores que podem levar à exposição, desenvolver procedimentos escritos para manipulação e descarte desses agentes, apresentar um plano de contenção e limpeza, estabelecer avaliações periódicas para verificar se o trabalhador está sendo exposto aos agentes contaminantes, possibilitando um acompanhamento médico^(29,39).

A central de manipulação de antineoplásicos é um setor onde são preparadas as soluções para o tratamento do câncer, devendo ser um local totalmente asséptico com um mínimo de risco de contaminação, pelo fato das técnicas de diluição de antineoplásicos serem bastante complexas, vê-se a necessidade de centralizar as etapas de manipulação desses fármacos, devendo ser bem planejada as áreas físicas de acordo com o hospital, com o objetivo de diminuir o risco de contaminação e disseminação de partículas do medicamento manipulado, visando proporcionar segurança ao trabalhador^(10,40).

No setor de preparação dos medicamentos antineoplásicos deve-se existir três áreas denominadas de zona suja, semi-limpa e limpa, sendo a zona suja o vestiário onde o trabalhador tem acesso a vestimentas adequadas que o impossibilite de transmitir qualquer tipo de contaminação externa, a zona semi-limpa deve apresentar um lavatório para a lavagem e desinfecção das mãos, além de equipamentos adequados para o operador. Na zona limpa são preparadas as soluções, devendo ser equipada com equipamentos de proteção coletiva como uma câmara de fluxo de ar laminar vertical, classe II do tipo B2, lavatórios com água corrente para lavagem da pele ou olhos em caso de acidentes⁽²³⁾.

Na área de manipulação o acesso deve ser restrito, separada das áreas administrativas, devendo ser equipada com sistemas de contenção e tecnologia para redução dos riscos, como sistemas de ventilação, exaustão e filtração adequados⁽⁴⁰⁾. No quadro 02 estão presentes alguns equipamentos de proteção individual (EPI's) e equipamentos de proteção coletiva (EPC's) que devem ser utilizados pelos manipuladores de antineoplásicos.

Quadro 02 - EPI's e EPC's na manipulação de fármacos antineoplásicos

Equipamentos de Proteção Individual	Equipamentos de Proteção Coletiva
<ul style="list-style-type: none"> • Batas – Proveniente de material com fraca permeabilidade para evitar a absorção das substâncias na mesma, com uma abertura atrás e punhos elásticos. • Luvas de Látex, punho longo, sem talco e estéreis. • Máscaras – que podem conter ou não viseiras. • Óculos de proteção • Toucas 	<ul style="list-style-type: none"> • Câmara de Segurança Biológicas, Classe II, tipo B2. • Lavatório de água quente e fria para lavagem de pele e olhos.

FONTE: Silva, 2011⁽⁴⁰⁾

A estrutura da área limpa deve ser bem elaborada, na qual as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis e sem fissuras evitando a acumulação de partículas ou microrganismos nesses locais e facilitando a sua limpeza. O ar nesse setor deve ser condicionado e filtrado, a sala deve apresentar uma parede com janela de vidro, possibilitando um contato com o meio externo além de conter armários com materiais e equipamentos suplementares para evitar que o manipulador fique saindo constantemente desse setor e acabe contaminando outros setores⁽²³⁾.

A RDC Nº 220 de 21 de setembro de 2004 trata sobre os Serviços de Terapia Antineoplásica (STA) e estabelece normas para boas práticas de preparação de terapia antineoplásica, expõe os equipamentos necessários para segurança do manipulador e dos profissionais envolvidos na terapia antineoplásica. O profissional manipulador deve receber treinamento continuado, devem existir procedimentos operacionais escritos para todas as etapas no processo de manipulação dos fármacos, para o uso dos equipamentos de proteção coletiva (EPC's) e equipamentos de proteção individual (EPI's), limpeza e manutenção, descarte de resíduos, etc. Todas as áreas do STA, incluindo o setor de manipulação, devem apresentar um *kit* de derramamento com no mínimo, luvas, batas de baixa permeabilidade, compressas absorventes, proteção respiratória, proteção ocular, sabão, descrição do procedimento e um formulário para o registro de acidentes, além de um recipiente identificado para recolhimento dos resíduos^(30,35). O princípio fundamental desses equipamentos e procedimentos é a contenção para evitar a disseminação desses agentes contaminantes pelo ar respirado e áreas adjacentes⁽⁴¹⁾.

Muitos pontos devem ser considerados para ter um controle da exposição desses agentes, devendo haver um controle do fluxo de ar, controle do fluxo dos produtos, materiais e resíduos. O setor de manipulação deve permitir a entrada de materiais e saída de resíduos sem que ocorra contaminação das outras áreas⁽⁴²⁾.

É importante destacar que os funcionários devem ser submetidos a um controle médico na realização de exames periódicos com o intuito de investigar se o trabalhador está sofrendo algum tipo de exposição e qual o grau de risco do mesmo, no qual o funcionário deve possuir um histórico médico/ocupacional que contenha antecedentes pessoais e laboratoriais, características do posto de trabalho, tempo de exposição, exposições acidentais, entre outros⁽³⁵⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

São vários os riscos dos profissionais de saúde, sobretudo farmacêuticos, que atuam na manipulação de antineoplásicos, devido às diversas ações carcinogênicas desses agentes, por serem altamente citotóxicos, atuando tanto sobre células tumorais como em células normais. Esses agentes são fáceis de entrar em contato com o indivíduo, podendo ser do contato direto com a pele ou até mesmo por inalação, o que aumenta o risco de exposição do trabalhador.

Os danos provocados pela exposição a esses agentes citotóxicos são bem variados, podendo causar diversos problemas na saúde não só do manipulador, mas também dos profissionais que administram esses fármacos, no qual um dos principais danos observados em estudos é o aborto espontâneo e a má-formação fetal em trabalhadoras que estão em contato constante com os antineoplásicos.

As principais causas dessa exposição devem-se à falta de equipamentos de proteção no estabelecimento de manipulação, o uso inadequado desses equipamentos ou até mesmo o manuseio inadequado desses agentes, possibilitando uma exposição maior a esses profissionais.

Atualmente, têm-se notado o aparecimento de equipamentos mais sofisticados ou até mesmo o aprimoramento dos equipamentos já existentes no mercado que conferem mais segurança ao manipulador, mas alguns fatores ainda contribuem para a exposição desses profissionais de saúde.

A falta de treinamento ou de informação desses profissionais é um dos principais motivos dessa exposição ocupacional aos antineoplásicos. O uso de equipamentos de biossegurança adequados diminui significativamente os riscos a que esses profissionais estão submetidos, visto que esses equipamentos foram elaborados visando à proteção contra esses agentes tóxicos. Estudos comprovam que o uso de equipamentos apropriados para a manipulação de antineoplásicos possibilita mais segurança e proteção ao manipulador.

As normas RDC 67/2007 e RDC 220/2004 dão suporte ao profissional manipulador, trazendo orientações importantes para a segurança do mesmo, mas estas resoluções não são suficientes para assegurar inteiramente a segurança do manipular. Há

uma necessidade de aprimoramento das normas de biossegurança no setor de manipulação de citostáticos, visando assegurar ainda mais a proteção do manipulador.

Disponibilizar, informar e orientar sobre a utilização dos equipamentos de biossegurança é sem dúvida um dos pontos principais para diminuir ou até mesmo evitar os riscos de contaminação aos antineoplásicos. O laboratório deve ser bem planejado e equipado com barreiras de contenção adequado para evitar tanto a contaminação dos profissionais que trabalham diretamente com esses agentes como também os que trabalham em outros setores no âmbito hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. Abergel E. Biosafety assessment: artificial controversies? *Science as Culture*, London. 2000;9(2):241-247.
2. Teixeira P, Valle S. *Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar*. 2º Edição. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2010:442.
3. Althaus CE. A disciplinary perspective on the epistemological status of risk. *Risk Analysis*, Virginia. 2005;25(3):567-588.
4. Costa MAF, Costa MFB. Biossegurança: elo estratégico de SST. *Revista CIPA*. 2002;21:253.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes gerais para o trabalho em contenção com Agentes Biológicos*. Brasília: Editora MS; 2006.
6. Monteiro ABC, Nicolete MGP, Marziale MHP et al. MANUSEIO E PREPARO DE QUIMIOTERÁPICOS: UMA COLABORAÇÃO AO PROCESSO REFLEXIVO DA CONDUTA DA ENFERMAGEM. *Rev. latino-am. Enfermagem*, Ribeirão Preto. 1999;7(5):127-135.
7. *Dicionário Terapêutico Guanabara 2002/2003*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
8. Minoia C, Perbellini L. *Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione professionale a xenobiotici: chemoterapici antitumorali*. Milano: Morgan; 2000.
9. Bonassa EMA. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. 4º ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2012:538.
10. Gomes MJVM, Reis MMM. *Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. 1º ed. Rio de Janeiro: Atheneu Editora; 2001:578.
11. Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu Editora; 2003:516.
12. Manfredo FS, Elias SC. MANIPULAÇÃO DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS: A QUESTÃO DA BIOSSEGURANÇA. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2005;Ano 4:54-61.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Biossegurança em laboratórios biomédicos e de microbiologia*. 3.ed. Brasília; 2006.
14. Krimsky S. From Asilomar to industrial biotechnology: risks, reductionism and regulation. *Science as Culture*, London. 2005;14(4):309-323.
15. BRASIL. Ministérios da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Biossegurança. *Rev. Saúde Pública*. 2005;39(6):989-91.
16. Scholze SH. Biossegurança e alimentos transgênicos. *Revista Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento*. 1999;2(9):32-34.
17. BRASIL. *Lei n. 8974, de 5 de janeiro de 1995*. "Regulamenta os incisos II e V do parágrafo 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas para o uso das técnicas de engenharia genética e liberação no meio ambiente de Organismos Geneticamente Modificados, autoriza o Poder Executivo a criar, no âmbito da Presidência da República, a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança, e dá outras providências". Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 6 jan. 1995.

18. Kimman TG, Smit E, Klein MR. Evidence-Based Biosafety: a Review of the Principles and Effectiveness of Microbiological Containment Measures. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21(3):403-425.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. *LEI Nº 11.105, de 24 de março de 2005*. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. Brasília, DF: 2005.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *Resolução nº 67, de 8 de Outubro de 2007*. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. 2007.
21. Freitas NBB, Arcuri ASA. *Riscos devido a substâncias químicas*. Cadernos de Saúde do Trabalhador. Instituto Nacional de Saúde no Trabalho (INST). JUNHO, 2000.
22. Connor TH, Theiss JC, Anderson RW, Puckett WH, Matney TS. Re-evaluation of urine mutagenicity of pharmacy personnel exposed to antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm*. 1986;43(5):1236-1239.
23. Teixeira AM, Simões AR, Tabaquinho S. *PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS RISCOS PROFISSIONAIS E CONDIÇÕES DE TRABALHO*. Lisboa, Novembro, 2001.
24. Turci R, Sottani C, Schierl R et al. Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Revista Toxicol Lett*. 2006;162(3):256-262.
25. Gioda RS. *MONITORIZAÇÃO AMBIENTAL DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS*. [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
26. Martins I, Rosa HVD. Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. *Rev. Bras. Med. Trab*. 2004;2(2):118-125.
27. Manfredo FS, Elias SC. MANIPULAÇÃO DE AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS: A QUESTÃO DA BIOSSEGURANÇA. *Rev. Hosp. Universitário Pedro Ernesto*. 2005;4(1):54-61.
28. Bianchin MD, Souza MN, Paulino AO, Kanis LA, Rodrigues PO, Kulkamp IC. Qualidade e segurança na manipulação hospitalar de soluções antineoplásicas de Fluorouracil. *Rev. Bras. Farm*. 2011;91(2):67-74.
29. NIOSH. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. *Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings*. [Internet]. 2004:165 [cited 2013 ago 10]. Available from: <<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165>>.
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. *Resolução nº. 220, de 21 de setembro de 2004*. Dispõe sobre as normas técnicas para o funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica. Brasília, DF: 2004.
31. Cruz A, Madeira ACMD. *EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A CITOTÓXICOS IMPLICAÇÕES NO PROCESSO REPRODUTIVO*. ESTSP – Politécnico do Porto. Portugal; 2010.
32. Maia PG. *A atividade da equipe de enfermagem e os riscos relacionados à exposição a quimioterápicos antineoplásicos no setor de oncologia de um hospital público do estado do Rio de Janeiro*. [dissertation]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2009.

33. Suspiro A, Prista J. Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde. *Rev. Prot. Saúde Pública*. Lisboa. 2012;30(1):76-88.
 34. Silva LF, Reis PED. Avaliação do Conhecimento da Equipe de Enfermagem sobre Riscos Ocupacionais na Administração de Quimioterápicos. *Revista Brasileira de Cancerologia*. Brasília. 2010;56(3):311-320.
 35. Ferreira AO. *Guia Prático Da Farmácia Magistral*. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks; 2008:1246.
 36. Binks SP. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agentes at work. *Occupational Medicine*. 2003;53:363-370.
 37. Fonseca SM, Machado RCL, Paiva DRS et al. *Manual de Quimioterapia Antineoplásica*. 1º ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso; 2000:163.
 38. BRASIL, MTE. Ministério do Trabalho e Emprego. Norma Regulamentadora 32: Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde, de 16 novembro de 2005 [Internet]. 2005 [cited 2013 ago 8]. Available from: <<http://portal.mte.gov.br/portal-mte/>>.
 39. IACP. INTERNATIONAL ACADEMY OF COMPOUNDING PHARMACISTS. Hazard alert: compounding with hazardous and/or potent pharmaceuticals; 2003.
 40. Silva JO. *Manipulação de citostáticos num Hospital: estudo do impacto sobre a contaminação do ambiente ocupacional*. [dissertation]. Portugal: Universidade do Minho; 2011. 53 f.
 41. Sereno E. *Segurança na manipulação de drogas potentes*. São Paulo: Anfarmag; 2005.
 42. Botet J. *Boas práticas em instalações e projetos farmacêuticos*. São Paulo: RCN; 2006:360.
-

EVOLUÇÃO DOS MÉTODOS QUANTITATIVOS EMPREGADOS PARA PLANTAS MEDICINAIS AO LONGO DAS EDIÇÕES DA FARMACOPEIA BRASILEIRA

Marina Cardoso Nemitz*, Litieri de Fátima Pick Mallmann, Martin Steppe

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

E-mail: *marinanemitz@yahoo.com.br

Submetido em: 04/09/2014

Aceito em: 23/11/2015

Publicado em: 31/03/2016

Resumo

O controle de qualidade de matérias-primas é de extrema importância para a produção de fitoterápicos seguros e com qualidade garantida. O uso de métodos analíticos quantitativos com alta sensibilidade, precisão e robustez vem a ser, com isso, determinante durante as análises de controle de qualidade dos materiais vegetais. Nesse contexto, este artigo apresenta um levantamento sobre as técnicas analíticas para quantificação de marcadores químicos de plantas medicinais presentes nas cinco edições da Farmacopeia Brasileira (FB), a fim de contemplar a hipótese de avanço tecnológico nos métodos utilizados no decorrer das edições. Com base nos dados observados, destacam-se o desuso de métodos gravimétricos e a diminuição dos titulométricos, técnicas analíticas consideradas menos específicas, bem como o aumento do emprego de técnicas mais modernas com maior especificidade, robustez, precisão e sensibilidade, tais como cromatografia e espectrofotometria, determinando o avanço analítico das monografias de plantas medicinais da FB.

Palavras-chave: Controle de qualidade, farmacopeia brasileira, plantas medicinais, técnicas de química analítica.

Evolution of the quantitative methods used for medicinal plants throughout the editions of the Brazilian Pharmacopoeia

Abstract

The quality control of raw materials is extremely important for the production of safe herbal medicines with quality assured. Thus, the application of high sensitivity, accuracy and robustness quantitative analytical methods become determinant for medicinal plants quality control. In this context, this paper presents a survey of the analytical techniques used for quantification of chemical markers of medicinal plants present in the five editions of the Brazilian Pharmacopoeia (FB), in order to study the hypothesis for technological advance of methods used through the editions. Based on the data observed, we highlight the disuse of gravimetric method and the decrease of volumetric analysis, less specific techniques, as well as the increased use of most modern techniques, with higher robustness, specificity, precision and sensibility, such as chromatography and spectrophotometry, determining the analytical advance for herbal monographs from FB.

Keywords: Analytical chemistry techniques, Brazilian Pharmacopoeia, medicinal plants, quality control.

Evolución de los métodos cuantitativos utilizados para las plantas medicinales a lo largo de las ediciones de la farmacopea brasileña

Resumen

El control de calidad de materias primas es de suma importancia para la producción de medicamentos fitoterápicos seguros y con calidad garantizada. El uso de métodos de análisis cuantitativos con alta sensibilidad, precisión y robustez se convierte,

por lo tanto, determinante durante los análisis de control de calidad de los materiales vegetales. En este contexto, este artículo presenta un estudio sobre las técnicas analíticas para la cuantificación de los marcadores químicos de las plantas medicinales presentes en las cinco ediciones de la Farmacopea Brasileña (FB), a fin de contemplar la hipótesis del avance tecnológico en los métodos utilizados en el curso de las ediciones. Con base en los datos observados, se destaca el desuso de métodos gravimétricos y la reducción de los titulométricos, técnicas analíticas consideradas menos específicas, así como el mayor uso de las técnicas más modernas con mayor especificidad, robustez, precisión y sensibilidad, tales como cromatografía y espectrofotometría, determinando el avance analítico de las monografías de plantas medicinales de la FB.

Palabras clave: Control de calidad, Farmacopea Brasileña, plantas medicinales, técnicas de química analítica.

INTRODUÇÃO

Plantas medicinais possuem tradição de uso em comunidades desde tempos muito antigos e são, até os dias atuais, amplamente utilizadas com intenção de prevenir, aliviar ou curar enfermidades. Ao serem processadas de maneira adequada originam os medicamentos fitoterápicos que apresentam amplo interesse pelo ramo farmacêutico⁽¹⁾. Tal interesse vem crescendo devido a um maior conhecimento químico, farmacológico e clínico das drogas vegetais e seus produtos derivados, contribuindo desta forma para o desenvolvimento da fitoterapia⁽²⁾.

A matéria-prima utilizada na produção dos fitoterápicos é exclusivamente a planta ou ainda seus derivados, onde os extratos são os mais comumente utilizados^(1,3). A sua transformação até medicamentos deve ocorrer de forma a preservar a integridade química e farmacológica dos princípios ativos da planta, garantindo a constância de sua ação biológica e a segurança de seu uso, além de valorizar seu potencial terapêutico⁽⁴⁾.

Para o correto uso de plantas como matéria-prima de medicamentos, é necessário que a indústria realize a produção contemplando a ideia de qualidade, segurança e eficácia. Assim, requisitos básicos devem ser cumpridos desde a aquisição da matéria-prima vegetal (MPV), passando pelo processo produtivo, controle e garantia das análises, armazenamento e distribuição até chegar ao consumidor final. No Brasil, todas as etapas são normatizadas e fiscalizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, a qual busca proteger e promover a saúde em nosso país⁽¹⁾.

Para cumprir tais requisitos, as empresas contam com diversos setores industriais, sendo o setor de Controle de Qualidade fundamental por garantir que as análises realizadas na matéria-prima ou produto acabado estejam de acordo com o preconizado pelas legislações e pelos códigos oficiais, também denominados farmacopeias⁽⁵⁾.

Alguns desafios enfrentados pelo controle de qualidade na realização do método analítico a ser utilizado na avaliação da MPV são: extração dos constituintes a partir de uma matriz complexa; escolha da técnica quantitativa; falta de substâncias químicas de referência e variação da composição química entre os lotes de plantas⁽⁵⁾. Desta forma, torna-se relevante a padronização contínua das etapas de aquisição e controle da MPV, bem como o aprimoramento contínuo dos métodos analíticos utilizados nas indústrias e/ou publicadas ao longo das edições da Farmacopeia Brasileira (FB).

A FB é o código oficial farmacêutico do Brasil e atualmente está em sua quinta edição. Ela é de uso obrigatório para os que fabricam, manipulam, fracionam e controlam produtos farmacêuticos. Nela são descritos os padrões de qualidade das matérias-primas e medicamentos e os métodos para suas análises⁽⁶⁾.

Desde sua primeira edição, publicada em 1926, até a última, publicada em 2010 e atualmente em vigor, a FB vêm apresentando mudanças significativas em muitos aspectos, principalmente na busca contínua por atualizações em sentido de aprimorar a qualidade das análises físico-químicas e microbiológicas das matérias-primas e produtos relacionados com a saúde⁽⁷⁾.

Tendo em vista essa temática sobre o controle de qualidade de MPV e sua importância para as indústrias brasileiras que produzem fitoterápicos, a justificativa geral desta revisão é abranger o conhecimento sobre a FB, enfatizando os métodos utilizados para quantificação dos constituintes químicos de plantas medicinais e seu avanço ao longo das cinco edições.

FARMACOPEIA BRASILEIRA

Farmacopeia é o código oficial farmacêutico que estabelece especificações de qualidade dos produtos farmacêuticos, contemplando monografias, especificações e técnicas gerais que abrangem desde a matéria-prima até a embalagem final do medicamento. Sendo, portanto, essencial para a rotina do laboratório de Controle de Qualidade nas indústrias farmacêuticas⁽⁸⁾.

Até a data da independência do Brasil (7 de setembro de 1822) vigorou, como código farmacêutico oficial, a Farmacopeia Geral para o Reino e Domínios de Portugal, publicada em 1794. Essa Farmacopeia continuou a ser utilizada mesmo após a emancipação política do Brasil, porém, no ano de 1851, através do Decreto 828, se estabeleceu o Codex francês como farmacopeia oficial do nosso país⁽⁹⁾.

Em 1924, o farmacêutico Rodolpho Albino Dias da Silva apresentou seu projeto de Farmacopeia Brasileira ao diretor do Departamento Nacional de Saúde Pública, e em 4 de novembro de 1926, pelo Decreto nº 17.509, foi aprovada a Farmacopeia Brasileira em sua 1ª edição⁽¹⁰⁾.

Mais de 30 anos depois foi publicada a 2ª edição, pelo Decreto 45.502 de 27 de fevereiro de 1959. Nessa edição tornou-se obrigatória a presença da farmacopeia em farmácias, laboratórios industriais farmacêuticos e estabelecimentos do mesmo gênero⁽¹¹⁾.

Em 1976 surgiu a 3ª edição, oficializada pelo Decreto 78.840 de 25 de novembro. No decreto, o Ministério da Saúde sugeriu que promoveria a cada cinco anos uma nova edição da FB⁽¹²⁾, porém isso não ocorreu como esperado, uma vez que a 4ª edição apenas foi publicada em 1988⁽¹³⁾.

A 4ª edição da farmacopeia foi dividida em duas partes, sendo que em 1988 foi publicada a parte I, a qual citava as generalidades e métodos de análise, aprovada pelo Decreto 96.607, de 30 de agosto de 1988⁽¹³⁾, e a parte II composta por seis fascículos publicados em anos subsequentes, tratava então das monografias. Os fascículos foram publicados na seguinte ordem: 1 (1996), 2 (2000), 3 (2001), 4 (2002), 5 (2003) e 6 (2005). Nessa edição ficou decretada a presença obrigatória da farmacopeia em drogarias e farmácias, estabelecimentos de ensino de medicina, farmácia, odontologia e veterinária, órgãos de fiscalização e controle de qualidade de medicamentos, laboratórios industriais e estabelecimentos do mesmo gênero.

Brandão e colaboradores^(14,15) revisaram as quatro primeiras edições da FB buscando dados sobre as plantas medicinais e outros produtos vegetais nelas descritos. Assim, na 1ª edição relatam a presença de 1.702 monografias, sendo que destas, 713 são referentes a plantas e os seus derivados (extratos, tinturas, óleo essencial, entre outros), incluindo monografias relacionadas a plantas nativas (196) e exóticas (517). Na segunda edição foram levantadas 814 monografias, contemplando 193 para produtos naturais. Na terceira edição observaram uma redução significativa no número de monografias totais, sendo publicadas apenas 471, onde destas, apenas 23 são para plantas medicinais e seus derivados, e por último os autores descrevem a presença de 44 monografias destinadas para os produtos de origem vegetal na quarta edição^(14,15).

A 5ª e atual edição da Farmacopeia Brasileira foi aprovada pela RDC 49, de 23 de novembro de 2010⁽¹⁶⁾, sendo composta de dois volumes: o volume I, descrevendo os métodos gerais e textos, e o volume II descrevendo as monografias⁽⁷⁾. Essa por sua vez, possui 176 métodos gerais e 599 monografias, das quais 277 de insumos farmacêuticos, 210 de especialidades, 57 de plantas medicinais e derivados, seis de correlatos, 30 de produtos biológicos e 19 de hemocomponentes e hemoderivados.

Como diferencial, a mais recente edição traz para todas as monografias de MPV figuras ilustrativas para as características macroscópicas e microscópicas de identificação botânica, bem como alguns avanços consideráveis nos métodos de quantificação

dos compostos químicos. Essa etapa, conhecida por determinação quantitativa de marcadores químicos é uma das análises mais importantes da MPV, e a modificação e avanço de suas técnicas ao longo dos anos vem contribuindo para uma constante melhora no controle de qualidade desse tipo de matéria-prima, uma vez que se trata de matriz complexa⁽⁷⁾.

CONTROLE DE QUALIDADE EM INDÚSTRIAS DE FITOTERÁPICOS

O setor denominado Controle de Qualidade é o responsável pelas análises realizadas em todas as matérias-primas, produtos em processo e produtos finais. Tal setor deve efetuar amostragens e análises garantindo autenticidade e confiança nos resultados para então poder realizar a liberação deles⁽¹⁷⁾.

As análises físico-químicas em conjunto com as microbiológicas são importantes para poder confirmar a autenticidade e qualidade de matérias-primas. Uma das análises mais importantes em se tratando de MPV é a determinação quantitativa dos compostos químicos. Por meio deste tipo de análise pode-se quantificar o(s) marcador(es) químico(s) da planta, e então avaliar se os resultados obtidos se encontram dentro de especificações pré-estabelecidas⁽⁵⁾.

As especificações de MPV, por sua vez, são elaboradas de acordo com as monografias descritas na farmacopeia brasileira ou, na sua ausência, nas monografias de plantas contidas em farmacopeias devidamente reconhecidas pela ANVISA⁽¹⁸⁾. Conforme a legislação vigente para fabricação de fitoterápicos, a especificação da planta deve possuir as seguintes análises: nomenclatura botânica oficial, parte da planta utilizada, testes de identificação para princípios ativos ou marcadores conhecidos, descrição macroscópica e microscópica, testes de pureza e integridade (cinzas totais, umidade, perda por secagem, cinzas insolúveis em ácido, material estranho e metais pesados), testes para determinação de contaminação microbiológica, e quando aplicável efetuar também análise de resíduos de pesticidas, fumigantes, radioatividade, micotoxinas, e análises qualitativas e quantitativas sobre os princípios ativos e/ou marcadores quando conhecidos, ou classes decompostos químicos característicos da espécie⁽¹⁷⁾.

QUANTIFICAÇÃO DE MARCADORES QUÍMICOS DE MPV

Para a definição dos parâmetros necessários na padronização de métodos durante avaliação da qualidade da MPV e de medicamentos fitoterápicos, é de extrema importância a determinação dos constituintes químicos, principalmente do marcador químico das espécies vegetais⁽¹⁹⁾.

O marcador químico pode ser definido como um composto ou classe de compostos químicos presentes na MPV que tenham, preferencialmente, correlação com o efeito terapêutico, e é utilizado como referência no controle de qualidade⁽¹⁷⁾. As plantas são capazes de produzir diversos tipos de metabólitos, entre os quais estão os metabólitos secundários que são muitas vezes os responsáveis pela ação terapêutica e/ou considerados como marcadores, e podem ser classificados em grupos de acordo com sua composição química. Como exemplos existem os óleos essenciais, saponinas, carotenos, flavonoides, taninos, alcaloides, entre outros⁽²⁰⁾.

Os ensaios de quantificação dos marcadores da planta destinam-se à determinação do teor de substâncias presentes nas drogas vegetais e dependem da classe dessas substâncias. Desse modo, o método analítico de escolha deve ser determinado de acordo com as características do grupo de interesse, uma vez que estes possuem estruturas químicas bem diversificadas⁽¹⁹⁾.

Análise de MPV não é algo simples, pois as plantas possuem uma composição muito complexa e variável. Sendo assim, podem ocorrer resultados falsos durante a análise do teor de princípios ativos. Porém, para que isto não ocorra, técnicas de preparação das amostras e análise quantitativa devem estar devidamente estabelecidas no laboratório analítico, bem como todo pessoal estar altamente treinado para execução de tais métodos⁽⁵⁾.

Para realizar a análise quantitativa de compostos químicos na MPV, muitas técnicas podem ser utilizadas, e a escolha se baseia em qual método irá contemplar requisitos básicos de sensibilidade e especificidade, além de possibilitarem agilidade e simplicidade na sua execução, sempre levando em conta a amostra de interesse^(5,19).

As técnicas utilizadas para análise quantitativa de marcadores químicos vegetais, ao longo das edições da FB, são baseadas em métodos gravimétricos, titulométricos ou espectrofotométricos, assim como métodos mais sensíveis e específicos como as técnicas cromatográficas, onde a cromatografia líquida é empregada para compostos não voláteis e a cromatografia gasosa para os voláteis^(5,7,19).

Algumas plantas possuem características próprias que podem ser determinantes para comprovação de sua autenticidade, sendo mensuráveis por meio de ensaios classificados na FB por "métodos de farmacognosia". Exemplos de características mensuráveis por esses testes são os de rendimento de óleo volátil ou óleo fixo, substâncias extraíveis em algum solvente, determinação de atividade hemolítica e ainda as determinações de alguns índices como o de amargor, espuma ou intumescência⁽¹⁹⁾. Até a terceira edição da FB esses testes muitas vezes estavam classificados como testes de análise quantitativa de compostos para algumas monografias de plantas medicinais, mas a partir da quarta edição eles foram classificados como ensaios diferenciados, estando em um intermédio de ensaios de pureza e quantificação.

ANÁLISES QUANTITATIVAS DE PLANTAS MEDICINAIS E O AVANÇO AO LONGO DAS EDIÇÕES DA FB

Pelo *hotsite* da Anvisa⁽²¹⁾ é possível verificar as monografias de cada matéria-prima ao longo das cinco edições da FB. Dessa forma, o presente trabalho relata um levantamento efetuado nos métodos de análise quantitativa de marcadores químicos de plantas citadas durante tais edições.

Para os métodos de análises quantitativas foram contabilizados apenas aqueles onde a determinação se dá para grupos de substâncias químicas, ou compostos específicos, presentes nas plantas. Porém, em alguns casos, pode-se observar análises de marcadores específicos que não são enquadrados nas técnicas quantitativas anteriormente citadas, então para melhor compreensão dos dados, decidiu-se classificá-los como semi-quantitativos, por se tratarem de técnicas não seletivas.

Os testes de substâncias extraíveis em solvente, determinação de atividade hemolítica e ainda as determinações de índices de amargor, espuma ou intumescência, por não serem quantitativos, não foram levados em consideração.

Durante as buscas das monografias, é observado que em muitos casos, uma mesma monografia de planta apresenta mais de um tipo de análise quantitativa, pois algumas plantas podem possuir mais de um grupo de compostos para serem seus marcadores químicos.

Na FB I edição⁽¹⁰⁾, publicada em 1926, é encontrado um total de 247 monografias para plantas, das quais 40 apresentam análises quantitativas, correspondendo a um valor percentual de apenas 16,19%. Destas, 42,50% correspondem à técnica por volumetria, 37,50% à gravimetria, 2,50% a método semi-quantitativo e 17,50% corresponde à determinação de óleo volátil, conforme demonstrado na Figura 1a.

Pode-se verificar que 80% dos métodos de quantificação dos marcadores de plantas na primeira edição baseiam-se em volumetria e gravimetria, técnicas consideradas, hoje, menos precisas, mas que na época estavam dentro do contexto analítico existente.

A quantificação de óleo volátil, totalizando 17,50% das técnicas quantitativas presentes na FB I edição⁽¹⁰⁾, é referenciada por teor de óleo etéreo volátil ou essência. No primeiro caso, a técnica está baseada na extração com éter em Soxhlet durante 20 horas, evaporação do solvente e posterior pesagem do rendimento; e no segundo caso por hidrodestilação.

Ensaio semi-quantitativo representa 2,50% na FB I edição⁽¹⁰⁾, estando citado como doseamento para compostos da droga vegetal malte. Porém, tal método, na realidade pode ser hoje considerado como de identificação.

Na FB II edição⁽¹¹⁾ há ocorrência de 70 monografias de plantas, onde 36 apresentam análises quantitativas, totalizando um valor percentual de 51,43%. Destas, 16,66% correspondem à técnica por volumetria, 36,11% à gravimetria, 13,88% a método semi-quantitativo, 30,55% a óleo volátil e 2,77% à espectrofotometria, conforme demonstrado na Figura 1b.

Apesar de a volumetria continuar sendo amplamente citada na FB II edição⁽¹¹⁾, houve uma inversão da prevalência de técnicas, sendo substituída pela quantificação através da gravimetria.

Ensaio semi-quantitativos representam 13,88%, estando citados como doseamento para compostos das plantas barbatimão, hamamelis, malte, quina vermelha e quina amarela, porém atualmente são melhores enquadrados como ensaios de identificação e não quantificação.

O grande avanço observado na FB II⁽¹¹⁾ edição é a introdução de determinação de compostos de MPV por espectrofotometria. A única monografia de planta que apresenta este ensaio é o esporão de centeio, na qual analisa os alcaloides totais e alcaloides solúveis na água.

Na FB III edição⁽¹²⁾ são encontradas 22 monografias de plantas e dessas, 17 apresentam análises quantitativas, correspondendo a um valor percentual de 77,27%. Conforme demonstrado na Figura 1c, as técnicas de volumetria, gravimetria e espectrofotometria apresentam o mesmo percentual de 23,53%, e para os demais métodos os percentuais encontrados foram de 17,65% para método semi-quantitativo e 11,76% para óleo volátil.

Na terceira edição⁽¹²⁾ pode-se verificar que ocorre um equilíbrio com relação às técnicas de volumetria, gravimetria e espectrofotometria, devido ao mesmo valor percentual observado para as três técnicas. Já em comparação com a segunda edição, a espectrofotometria apresenta um avanço considerável de 2,77% para 23,53%.

Ensaio semi-quantitativos representam 17,65% na FB III edição⁽¹²⁾, estando novamente presentes os ensaios de análises quantitativas para compostos das plantas quina amarela e quina vermelha, os mesmos citados na FB II edição⁽¹¹⁾, e ainda a adição do ruibarbo. Uma técnica simples e mais voltada a ensaio de identificação está descrita para doseamento do ruibarbo, a qual se baseia em extração da planta com álcool e posterior exame do extrato à luz de Wood, não devendo aparecer fluorescência azul (raponticina).

Na FB IV edição⁽¹³⁾ são encontradas 42 monografias de plantas e, dessas, 40 apresentam análises quantitativas, totalizando um valor percentual de 95,24%. Dentre elas, 4,76% correspondem à técnica de volumetria, 25,40% a óleo volátil, 41,27% à espectrofotometria, 11,11% à cromatografia líquida e 17,46% à cromatografia gasosa, conforme representado na Figura 1d.

Mais da metade dos métodos quantitativos nesta edição estão baseados em espectrofotometria e determinação de óleo volátil, sendo que a técnica espectrofotométrica é a mais preconizada com relação às outras. Métodos menos específicos como volumetria diminuíram consideravelmente a partir dessa edição, e método semi-quantitativo e técnicas gravimétricas deixaram de ser utilizadas.

A FB IV edição⁽¹³⁾ apresentou como diferencial, a introdução da técnica de cromatografia, até então não preconizada anteriormente nas análises quantitativas de marcadores de plantas. Podem-se observar análises tanto de cromatografia líquida como gasosa, demonstrando o avanço das técnicas quantitativas que representam maior especificidade, precisão, exatidão e sensibilidade analítica.

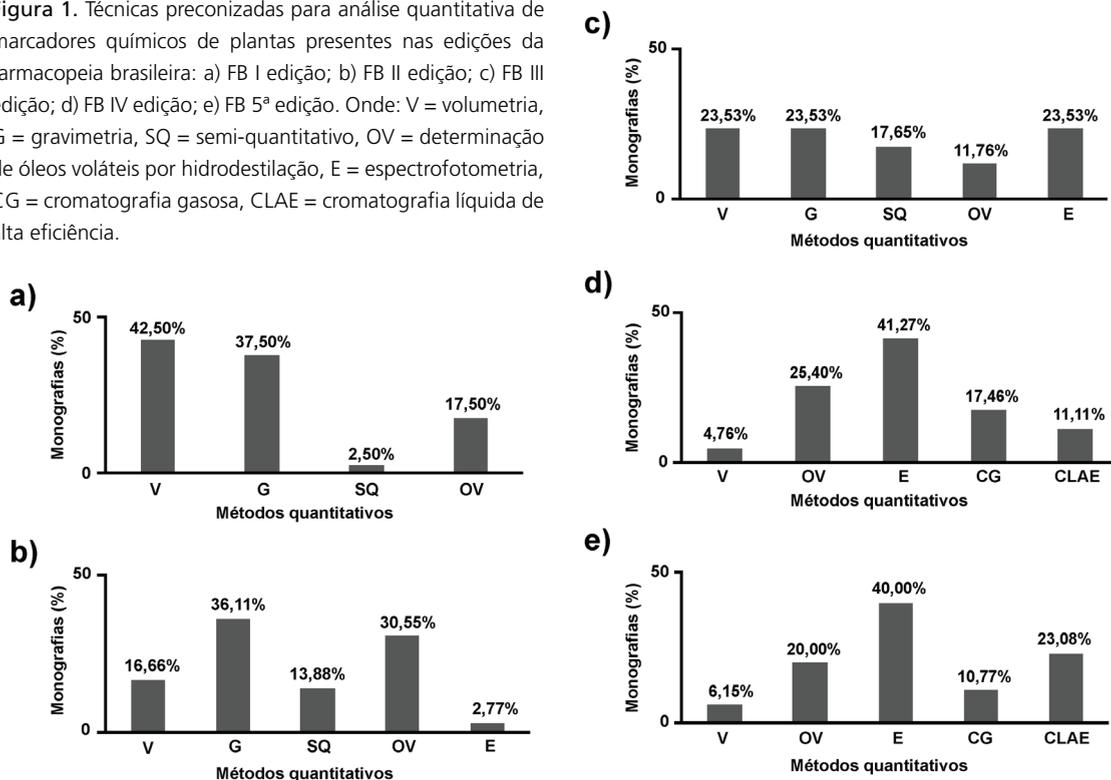
Na quinta e atual edição da FB⁽⁷⁾ são encontradas 48 monografias para plantas medicinais, das quais 44 apresentam análises quantitativas, totalizando um valor percentual de 91,66%. Dessas, 6,15% correspondem à técnica por volumetria, 20,00% a óleo volátil, 40,00% à espectrofotometria, 23,08% à cromatografia líquida e 10,77% à cromatografia gasosa, conforme demonstrado na Figura 1e.

Na FB 5ª edição⁽⁷⁾, métodos semi-quantitativos e gravimétricos continuam em ausência e a prevalência mais uma vez ocorreu para análise por espectrofotometria. A cromatografia líquida aumenta o seu percentual e a cromatografia gasosa diminui, quando em comparação à edição anterior, porém, esse fato está relacionado com a saída de algumas monografias de espécies com marcadores voláteis.

Foi a partir da FB IV edição⁽¹³⁾ que ocorreu a adição do uso da cromatografia, tanto líquida como gasosa, para análise quantitativa de compostos. É importante ressaltar que as técnicas cromatográficas são consideradas técnicas mais seguras quanto aos resultados apresentados, por serem altamente sensíveis e específicas, representando assim mais um exemplo do avanço que vem acontecendo para as análises de plantas presentes nas edições da FB. O aumento do uso de cromatografias nas últimas duas edições foi de 28,57% para 33,33%, sendo um indicio de que isto continuará aumentando nas futuras edições, a fim da busca contínua por métodos mais adequados e representativos para análise quantitativa dos marcadores químicos das matérias-primas.

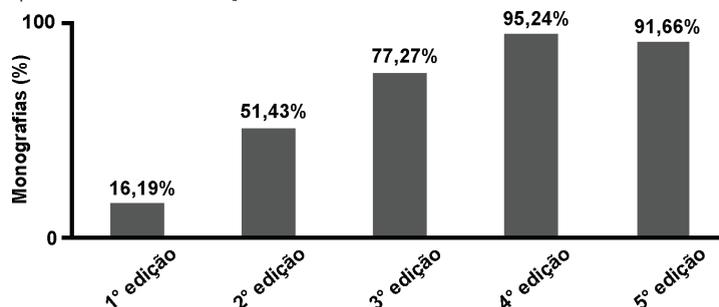
Visualizando a Figura 1, pode-se avaliar que os métodos utilizados para doseamento de marcadores químicos de plantas, de uma forma geral, tiveram avanço. A volumetria classificada como técnica pouco seletiva foi a mais preconizada na FB I edição, porém isto se modificou ao longo dos anos, sendo que hoje na FB 5ª edição a espectrofotometria é a técnica mais citada.

Figura 1. Técnicas preconizadas para análise quantitativa de marcadores químicos de plantas presentes nas edições da farmacopeia brasileira: a) FB I edição; b) FB II edição; c) FB III edição; d) FB IV edição; e) FB 5ª edição. Onde: V = volumetria, G = gravimetria, SQ = semi-quantitativo, OV = determinação de óleos voláteis por hidrodestilação, E = espectrofotometria, CG = cromatografia gasosa, CLAE = cromatografia líquida de alta eficiência.



Ainda é importante ressaltar que o conceito de garantia da qualidade durante análises de plantas melhorou entre a primeira e a última edição, visto que o número de monografias contendo a determinação de teor dos marcadores químicos para padronização dessas matérias-primas aumentou consideravelmente. Tal fato está melhor representado na Figura 2, a qual contempla cada edição da FB com percentual de monografias que apresentam tal análise.

Figura 2. Percentuais de monografias que utilizam análises quantitativas de marcadores químicos para a avaliação de plantas medicinais presentes nas cinco edições da FB.



Com isso, pode-se visualizar que houve um crescimento considerável no número de doseamentos dos marcadores químicos de plantas presentes na FB. Em comparação entre as cinco edições, foi a partir da terceira edição que ocorreu a implantação de métodos quantitativos para a maioria das plantas, sendo que na quarta e quinta edição este valor quase atinge os 100%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Plantas medicinais são as principais matérias-primas para produção de fitoterápicos. Para que elas possam ser utilizadas durante a fabricação dos medicamentos, diversos requisitos de qualidade devem ser cumpridos, sendo o setor de controle de qualidade o responsável por executar as análises necessárias.

Durante o processo analítico existem diferentes técnicas para avaliação da qualidade da MPV, onde a análise quantitativa de marcadores químicos é uma etapa fundamental. A escolha por qual técnica a ser utilizada deve sempre levar em consideração parâmetros que permitam confiança de resultados, sendo sempre necessária a sua validação. Porém, uma vez existindo monografia da planta nas farmacopeias reconhecidas pela ANVISA, esta poderá ser seguida, desde que comprovada sua aplicabilidade.

Neste cenário, é de extrema importância que as edições da FB sempre busquem atualizar suas técnicas analíticas, principalmente as de quantificação, garantindo análises mais robustas, com maior sensibilidade e especificidade.

Segundo a RDC 49/2010⁽¹⁶⁾, na FB somente as monografias presentes na quinta edição são consideradas válidas, portanto é interessante a visualização da existência ou não de avanço entre as edições, para constatação da sua melhoria contínua.

Assim, ao analisar os dados contidos nas FBs, observa-se uma tendência de aumento para análises quantitativas de plantas entre as cinco edições. E considerando os avanços analíticos existentes e seus constantes aperfeiçoamentos a fim de melhorar o controle de qualidade efetivo para estas matérias-primas, as próximas edições buscarão, possivelmente, técnicas ainda mais confiáveis e práticas para doseamento de marcadores químicos de plantas.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho ACB, Nunes DSG, Baratelli TG, Mahmud NS, Shugair SAQ, Netto EM. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. T&C Amazônia. 2007; ano V(11):26-32.

2. Pontes RMF, Monteiro PS, Rodrigues MCS. O uso da fitoterapia no cuidado de crianças atendidas em um centro de saúde do Distrito Federal. *Comunicação em Ciências da Saúde*. 2006;17(2):129-139.
3. Resolução RDC nº 14 de 31 de Março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da União (Brasília)*. 2010.
4. Oliveira AB, Longhi JG, Andrade CA, Miguel OG, Miguel MD. A normatização de fitoterápicos no Brasil. *Visão Acadêmica*. 2006;7(2):1-13.
5. Souza-Moreira TM, Salgado HRN, Pietro RCRL. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. *Rev. Bras. Farmacogn*. 2010;20(3):435-440.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira*. Brasília: Anvisa, 2011. 126 p.
7. Brasil, *Farmacopeia Brasileira 5.ed. Volume I e II/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. Brasília: Anvisa, 2010.
8. Brandão A. *Farmacopéia Brasileira: O sonho de crescer*. Pharmacia Brasileira. 2001; 3:13-17.
9. Brasil, *Collecção das Leis do Império do Brasil*. Decreto nº 828 de 29 de Setembro de 1851. Manda executar o Regulamento da Junta de Hygiene Pública. Parte 2, secção 59, Palácio do Rio de Janeiro, 1851.
10. Brasil, Departamento Nacional de Saúde Pública. Decreto nº 17.509 de 04 de Novembro de 1926. Adota como Código Farmacêutico Brasileiro, a Farmacopeia Brasileira, elaborada pelo farmacêutico Rodolpho Albino Dias da Silva. Presidência da República, Rio de Janeiro, 1926.
11. Brasil, Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia. Decreto nº 45.502 de 27 de Fevereiro de 1959. Aprova a 2ª edição da Farmacopeia Brasileira com suas novas inclusões e modificações. Presidência da República, Rio de Janeiro, 1959.
12. Brasil, Ministério da Saúde. Decreto nº 78.840 de 25 de novembro de 1976. Aprova a 3ª edição da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Ministério da Saúde, 1976.
13. Brasil, Ministério da Saúde. Decreto nº 96.607 de 30 de Agosto de 1988. Aprova a parte I da Quarta Edição da Farmacopeia Brasileira- Generalidades e Métodos de Análise. Brasília: Ministério da Saúde, 1988.
14. Brandão, M.G.L. et al. Medicinal plants and other botanical products from the brazilian official pharmacopoeia. *Rev. Bras. Farmacogn*. 2006;16(3):408-420.
15. Brandão MGL, Cosenza GP, Moreira RA, Monte-Mor RLM. Other medicinal plants and botanical products from the first edition of the brazilian official pharmacopoeia. *Rev. Bras. Farmacogn*. 2008;18(1):127-134.
16. Resolução RDC nº 49 de 23 de Novembro de 2010. Aprova a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira. *Diário Oficial da União (Brasília)*. 2010.
17. Resolução RDC nº 17 de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União (Brasília)*. 2010.
18. Resolução RDC nº 37 de 06 de Julho de 2009. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. *Diário Oficial da União (Brasília)*. 2009.

19. Farias MR. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In Simões CMO, Schenkel EP; Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia da Planta ao Medicamento, 5.ed. Porto Alegre/ Florianópolis: UFRGS/EDUFSC, 2003. p. 262 – 268.
 20. Vizzoto M, Krolow AC, Weber GEB. Metabólitos Secundários encontrados em plantas e sua importância. Pelotas - Embrapa Clima Temperado, 2010. 16 p.
 21. ANVISA. HotSite Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição. Brasília, 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm>. Acesso em 10 jan. 2014.
-

CONSUMO ALIMENTAR, PESO CORPORAL E PERFIL BIOQUÍMICO DE RATOS TRATADOS COM DIFERENTES TIPOS DE ADOÇANTES

Sandra Soares Melo, Camile Cecconi Cechinel, Bruno Hoeltgebaum Gern, Francesca Paula Kunz, Gabriela Dors Wilke, Jocilene Demétrio Jurcevic
Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI

E-mail: jocilenejurcevic@terra.com.br

Submetido em: 10/12/2014

Aceito em: 14/07/2015

Publicado em: 31/03/2016

Resumo

Objetivou-se avaliar os efeitos do uso de diferentes tipos de adoçantes sobre o peso corporal, consumo alimentar e perfil bioquímico de ratos. Material e Métodos: foram estudados 42 ratos Wistar, distribuídos em Grupos: – Controle (C); Estévia (ES); Sucralose (SU); Aspartame (AS); Ciclamato/Sacarina (CS); Extrato de Agave (EA). Durante 28 dias foram registrados: consumo alimentar, hídrico, peso corporal, excreção urinária e fecal. O sangue foi utilizado para determinar o perfil bioquímico. Resultados: O Grupo CS apresentou menor média de consumo alimentar em relação ao ES. Os Grupos CS e EA apresentaram menores concentrações de triglicérides quando comparados a C e ES. Todos os Grupos, exceto ES apresentaram menores concentrações de colesterol total comparados ao Grupo C. Todos apresentaram concentrações menores de HDL- colesterol em relação ao C. Os Grupos AS, CS e EA exibiram menores concentrações de creatinina comparado ao C e SU. Conclusão: ES proporcionou maior consumo alimentar e concentrações de creatinina, e concentrações reduzidas de HDL-c, entretanto, apresentou menor sobrecarga hepática em relação ao adoçante extrato de agave.

Palavras-chave: adoçantes, peso corporal, bioquímica.

Food intake, body weight and biochemical profile in mice treated with different kinds of sweeteners

Abstract

The objective was to evaluate the effects of using different types of sweeteners on body weight, food intake and biochemical profile of mice. Material and Methods: 42 Wistar rats were divided and studied into six groups: - Control (C); Stevia (ES); Sucralose (SU); Aspartame (AS); Cyclamate / saccharin (CS); Agave extract (EA). Throughout 28 days were recorded: food, water intake, body weight, urinary and fecal excretion. The blood was used to determine the biochemical profile. Results: The CS group showed lower mean food consumption in relation to ES. Groups CS and EA had lower triglyceride concentrations compared to C and ES. All groups except ES had lower total cholesterol concentrations compared to Group C. All showed lower concentrations of HDL-cholesterol compared to C. Groups AS, CS and EA showed lower creatinine concentrations compared to C and SU. Conclusion: ES provided greater food consumption and creatinine concentrations and reduced HDL-c, however, showed a lower liver overhead compared to extract agave sweetener.

Keywords: sweetener, body weight, biochemistry.

Consumo de alimentos, peso corporal y perfil bioquímico de ratones tratados con diferentes tipos de edulcorantes

Resumen

El objetivo fue evaluar los efectos del uso de diferentes tipos de edulcorantes en el peso corporal, la ingesta de alimentos y el perfil bioquímico de ratones. Material y Métodos: fueron estudiados 42 ratones Wistar, distribuidos en Grupos : - Control (C); Stevia (ES); Sucralosa (SU); Aspartamo (AS); Ciclamato/Sacarina (CS); Extracto de Agave (EA). Durante 28 días fueron registrados: consumo alimentar, hídrico, peso corporal, excreción urinaria y fecal. La sangre fue utilizada para determinar el perfil bioquímico. Resultados: El Grupo CS mostraron menor media de consumo alimentar en relación al ES. Los Grupos CS y EA presentaron menores concentraciones de triglicéridos cuando comparados a C y ES. Todos los Grupos, excepto ES presentaron menores concentraciones de colesterol totales comparados al Grupo C. Todos mostraron menores concentraciones de HDL- colesterol en comparación con el C. Los Grupos AS, CS y EA mostraron concentraciones de creatinina más bajas en comparación con C y SU. Conclusión: ES proporcionó mayor consumo alimentar y concentraciones de creatinina, y concentraciones reducidas de HDL-c, sin embargo, mostró una sobrecarga hepática menor en comparación al edulcorante extracto agave.

Palabras clave: edulcorantes, peso corporal, bioquímica.

INTRODUÇÃO

Edulcorantes são substâncias que diferem dos açúcares e possuem poder adoçante muito elevado quando comparados à sacarose. Podem ser classificados como naturais e artificiais. No Brasil os produtos dietéticos tiveram sua venda permitida em supermercados somente no final da década de 80. O mercado de adoçantes triplicou nos últimos cinco anos devido à elevada preocupação da população com a saúde e beleza⁽¹⁾.

O Conselho Nacional de Saúde regulamentou no Brasil o uso dos adoçantes por meio da resolução nº 04/88, porém o uso de tais substâncias para crianças não está bem estabelecido e não possui referências. No entanto, desde que as doses utilizadas estejam de acordo com as doses recomendadas, considera-se seguro seu consumo⁽²⁾.

Denominados edulcorantes, os adoçantes, conferem sabor doce aos alimentos e bebidas com menor número de calorias por grama. São compostos por substâncias edulcorantes e por um agente de corpo, que confere durabilidade, boa aparência e textura ao produto final. O poder edulcorante é normalmente medido em comparação a uma solução de sacarose. Os edulcorantes são considerados substâncias altamente eficazes, devido à sua capacidade de adoçar em pequenas concentrações. Vários adoçantes atualmente comercializados contêm dois ou mais edulcorantes em suas fórmulas. Segundo os fabricantes, essa mistura visa potencializar as vantagens de cada edulcorante e neutralizar as desvantagens, principalmente o sabor residual⁽³⁾.

Com o aumento da prevalência de obesidade, diabetes e problemas de saúde associados, o uso de adoçantes está sendo cada vez mais discutido. Entretanto, não se pode afirmar que esses produtos não tenham efeitos indesejáveis e que garantam perda de peso com seu uso exclusivo⁽⁴⁾.

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos do uso de diferentes tipos de adoçantes sobre o peso corporal, consumo alimentar e perfil bioquímico de ratos.

MÉTODOS

Este experimento foi realizado de acordo com as Normas Internacionais para Pesquisas Biomédicas em Animais aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade do Vale do Itajaí, sob o parecer substanciado nº 026/11p.

Foram utilizados 42 ratos machos, da espécie *Rattus norvegicus*, linhagem Wistar e variação *albinus*, com peso médio inicial de 180 gramas, provenientes do Biotério Central da UNIVALI, Campus I, Itajaí-SC. As dietas para todos os grupos foram preparadas de acordo com a recomendação do *American Institute of Nutrition* de 1993 para a manutenção de ratos adultos (AIN-93M)(5).

Os ratos foram distribuídos em blocos ao acaso em seis grupos, sendo cada grupo composto por sete animais: Grupo C - Controle; Grupo ES - Estévia; Grupo S - Sucralose; Grupo CS - Ciclamato e Sacarina; Grupo AS - Aspartame; Grupo EA - Extrato de Agave. O Grupo Controle recebeu dieta padrão AIN 93M e os demais grupos receberam a mesma dieta, porém acrescida dos respectivos adoçantes na forma comercial.

A determinação da quantidade de adoçantes foi realizada considerando a Resolução RDC nº 18, de 24 de março de 2008 da ANVISA⁽⁶⁾ a qual dispõe sobre o regulamento técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos. O edulcorante xarope de agave não possui determinação regulamentada pela ANVISA, deste modo foi considerado o poder adoçante do mesmo para o cálculo (1,5 poder adoçante da sacarose).

Foi utilizada a quantidade máxima de adoçantes por 100 gramas de alimento preconizada pela ANVISA, multiplicando-se por três este valor em função do metabolismo mais acelerado dos animais e fazendo a proporção em relação ao peso corporal dos animais, comparativamente a um indivíduo adulto pesando 70 Kg⁽⁷⁾.

Durante o experimento os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas de aço inoxidável em sala fechada, com temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ \text{C}$) e ventilação artificial por meio de exaustores e insuflador, com fotoperíodo de 12 horas.

Os animais permaneceram em período de adaptação ao ambiente durante três dias recebendo dieta comercial peletizada (Nuvital®) e água livremente. Após este período, os animais dos diferentes grupos receberam água *ad libitum* e dieta AIN-93M acrescida dos edulcorantes pesquisados.

Nas quatro semanas de experimento, a higienização dos comedouros, bebedouros e gaiolas, bem como a reposição das dietas e da água foram realizadas três vezes por semana. O controle de peso dos animais, assim como o registro alimentar ocorreram duas vezes por semana, utilizando-se balança eletrônica (Bioprecisa® JH2102 com carga máxima de 2100 gramas). O registro hídrico foi feito duas vezes por semana, com uso de provetas graduadas. O registro do peso fecal e volume urinário foi executado uma vez por semana.

Ao final do estudo, a alimentação foi suspensa e todos os animais submetidos a jejum prévio de 12 horas. Foi realizada a eutanásia, com os animais anestesiados com Zoletil 50® e após, a abertura da parede tóraco-abdominal, foi realizada punção cardíaca (ventrículo direito).

O sangue foi centrifugado a 3.500 rotações por minuto, durante quinze minutos e o soro foi utilizado para dosar glicose, triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, creatinina, aspartato amino transferase e alanina amino transferase por meio de kits enzimáticos específicos para cada substância. A leitura foi realizada em equipamento automatizado Cobas Mira (Roche®).

Os órgãos foram retirados, lavados com soro fisiológico, colocados sobre papel filtro e pesados imediatamente (Balança analítica Marte®, carga mínima 0,5 gramas e máxima 2.000 gramas), para comparação entre grupos.

Para a análise estatística, as variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvios padrão. A determinação das diferenças entre os grupos experimentais foi realizada por meio da Análise de Variância (ANOVA), bicaudal, com pós-teste de Tukey-Kramer, com auxílio do programa Graph Pad InStat, versão 3.0, considerando significativas as diferenças com $p < 0,05$ ⁽⁸⁾.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos últimos anos, o uso de adoçantes artificiais, como o aspartame, tem sido associado ao aumento da sensação de fome e/ou ingestão alimentar⁽⁹⁾. Os resultados relativos ao consumo alimentar dos animais no decorrer do período experimental encontram-se expostos na Tabela 1. Na primeira semana o Grupo SU exibiu maior média de consumo alimentar em relação ao Grupo CS. O Grupo ES quando comparado aos Grupos AS e CS apresentou maior média. Na quarta semana o Grupo ES exibiu novamente maior média de consumo alimentar em relação ao Grupo CS.

Em contraste, Anton et al.⁽¹⁰⁾ realizaram uma pesquisa com 31 indivíduos, os quais consumiram pré-carga de chá, bolachas e *cream cheese* adoçados com estévia, aspartame e sacarose 20 minutos antes das principais refeições e evidenciaram menor ingestão de kcal/dia em quem consumiu estévia e aspartame em relação à sacarose. Sugere-se que o aumento desse consumo no grupo estévia deva-se ao fato de que a formulação utilizada no presente experimento é composta majoritariamente por maltodextrina (99%), amido hidrolisado de rápida absorção, enquanto somente 1% corresponde à estévia.

Tabela 1 - Médias e desvios padrão do consumo alimentar (gramas/dia) dos diferentes grupos experimentais durante as quatro semanas do estudo.

Grupos	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
C	29,40(1,83) ^{ab}	27,12(3,69) ^a	27,07(2,92) ^a	27,82(2,07) ^{ab}
SU	30,35(1,82) ^{ac}	27,97(3,04) ^a	26,70(2,37) ^a	27,40(1,73) ^{ab}
ES	31,06(1,97) ^a	28,87(3,05) ^a	27,60(2,24) ^a	28,85(2,31) ^a
AS	27,38(2,18) ^{bc}	27,10(2,79) ^a	26,81(1,82) ^a	26,14(1,87) ^{ab}
CS	27,11(1,45) ^b	25,82(1,24) ^a	26,08(1,04) ^a	25,25(0,99) ^b
EA	28,13(2,35) ^{ab}	27,40(2,57) ^a	26,90(1,74) ^a	26,00(1,57) ^{ab}
valor de p	0,0019	0,4954	0,8576	0,0073

Legenda – Grupos: C: Controle; SU: Sucralose; ES: Estévia; AS: Aspartame; CS: Ciclamato/sacarina; EA: Extrato de Agave.

Análise estatística: letras diferentes representam diferenças estatisticamente significativas, entre grupos, com $p < 0,05$.

Entretanto, ressalta-se que esse maior consumo alimentar no Grupo ES não influenciou peso corporal e peso dos órgãos relativizados dos animais ao final do estudo. Sobre o ganho de peso, embora sem diferença estatística, o Grupo EA apresentou maior valor médio em comparação ao Grupo SU (Tabela 2).

A Tabela 2 indica o ganho de peso corporal dos animais ao final das quatro semanas do experimento. O peso inicial dos animais dos seis grupos experimentais não diferiu estatisticamente ($p = 0,9995$), média geral de 232,85g, com desvio padrão de 19,45. O ganho de peso dos grupos tratados com diferentes adoçantes não diferiu estatisticamente do Grupo Controle ao final do estudo.

Corroborando com o presente estudo, Vieira et al.⁽¹¹⁾ estudaram 25 ratos, por cinco meses, divididos em cinco grupos ($n=5$), (Controle – água; Ciclamato - solução a 1%; Sacarina - solução a 1%; Aspartame - solução a 1% e Sacarose - solução a 10%. Não houve diferença significativa em relação ao peso corporal dos animais ao longo dos cinco meses de estudo. Diferentemente, Feijó⁽¹²⁾ analisou 40 ratos Wistar por 12 semanas, divididos em quatro grupos: C1 (controle); C2 (iogurte sem adoçante); sacarina; sacarose, sendo que o grupo sacarina apresentou maior ganho de peso ao longo das 12 semanas em relação aos grupos sacarose e controle. Houve ganho de peso significativo no grupo sacarina em relação ao controle ($p=0.0178$)

e em relação ao grupo sacarose ($p=0.0010$) a partir da 8ª semana. Thomazi et al.⁽¹³⁾ realizaram estudo durante cinco meses com ratos distribuídos nos grupos controle, ciclamato, sacarina, aspartame e sacarose, constatando que os animais cuja dieta foi suplementada com aspartame ganharam mais peso do que os animais dos demais grupos (controle e sacarose), tendo aumento de peso médio de 2,88%.

Tabela 2 - Médias e desvios padrão do ganho de peso corporal (gramas) dos animais distribuídos em seis grupos de estudo ao final do experimento.

Grupos	Ganho de peso
C	114,00 (18,25) ^a
SU	107,28 (19,43) ^a
ES	115,42 (19,97) ^a
AS	109,00 (14,90) ^a
CS	109,57 (08,20) ^a
EA	123,85 (15,03) ^a
Valor de p	0,4687

Legenda – Grupos: C: Controle; SU: Sucralose; ES: Estévia; AS: Aspartame; CS: Ciclamato/sacarina; EA: Extrato de Agave.

Análise estatística: letras diferentes representam diferenças estatisticamente significativas, entre grupos, com $p < 0,05$.

Conclui-se no estudo em questão, que no período experimental de quatro semanas, o uso de adoçantes não interferiu no peso corporal e peso dos órgãos, entretanto, estudos mais longos deveriam ser realizados com diferentes tipos de adoçantes a fim de investigar o uso prolongado destas substâncias, visto que alguns estudos da literatura sugerem que a partir de oito semanas foi constatado aumento no peso corporal de animais recebendo diferentes tipos de adoçantes (sacarina e aspartame).

Sobre as médias e desvios padrão da ingestão hídrica dos animais ao longo das quatro semanas de estudo, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os Grupos para esta variável. Entretanto, na quarta semana de estudo, o Grupo AS apresentou tendência a exibir maior valor médio de ingestão hídrica em relação ao Grupo ES ($p=0,0848$). Diferentemente do resultado obtido no estudo em questão Mondaca-Lemus et al.⁽¹⁴⁾ afirmam que constituintes secundários da *Stevia rebaudiana* possuem diversos efeitos terapêuticos, inclusive ação diurética. Borgonio et al.⁽¹⁵⁾ realizaram experimentos em ratos machos hipertensivos espontaneamente (SHR) e ratos controle com pressão normal (WKY). Foram divididos em dois grupos: novos (11 semanas, $n=6$ por espécie STRAIN) e velhos (58 semanas, $n=6$ por espécie). Os autores evidenciaram que independente de idade e padrão genético, os ratos demonstraram possuírem ingestão hídrica com valores de pico durante sua fase ativa no período noturno. Ratos novos do grupo WKY apresentaram ingestão hídrica total significativamente mais alta do que os velhos do grupo SHR. Nos ratos velhos, os volumes ingeridos em 24h não diferiram entre as espécies.

Quanto à excreção urinária, o Grupo AS apresentou maior média em relação aos Grupos SU e ES na quarta semana do estudo ($p=0,0182$). Sugere-se que a excreção urinária dos animais esteja diretamente relacionada à ingestão hídrica, como pode ser observado no Grupo AS que apresentou tendência a maior ingestão hídrica e consequentemente maior excreção urinária. Os demais adoçantes não influenciaram estas variáveis.

O Grupo CS exibiu maiores médias de excreção fecal que o Grupo SU na terceira semana do estudo, porém não foi evidenciada relação com o consumo alimentar. Esse resultado foi isolado, acontecendo somente na terceira semana de estudo, sem diferenças estatísticas nas demais semanas.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os pesos relativizados dos órgãos nos diferentes Grupos do estudo (Tabela 3).

Tabela 3 - Médias e desvios padrão peso dos órgãos relativizados (gramas/100g de peso) dos animais distribuídos nos grupos experimentais ao final do estudo.

Grupos	Rim	Pâncreas	Baço	Fígado
C	0,35(0,02) ^a	0,18(0,04) ^a	0,22(0,02) ^a	3,52(0,29) ^a
SU	0,37(0,01) ^a	0,16(0,04) ^a	0,22(0,02) ^a	3,32(0,39) ^a
ES	0,34(0,02) ^a	0,19(0,05) ^a	0,20(0,01) ^a	3,64(0,38) ^a
AS	0,35(0,02) ^a	0,17(0,06) ^a	0,21(0,01) ^a	3,45(0,24) ^a
CS	0,37(0,02) ^a	0,16(0,03) ^a	0,23(0,03) ^a	3,33(0,33) ^a
EA	0,36(0,04) ^a	0,13(0,03) ^a	0,22(0,03) ^a	3,38(0,18) ^a
valor de p	0,1938	0,2869	0,5764	0,3951

Legenda – Grupos: C: Controle; SU: Sucralose; ES: Estévia; AS: Aspartame; CS: Ciclamato/sacarina; EA: Extrato de Agave.

Análise estatística: letras diferentes representam diferenças estatisticamente significativas, entre grupos, com $p < 0,05$.

Na Tabela 4 estão apresentados os resultados dos exames bioquímicos realizados ao final das quatro semanas do estudo. Os Grupos CS e EA apresentaram menores concentrações de triglicérides quando comparados ao Grupo C e ES. Na pesquisa realizada por Vieira et al.⁽¹¹⁾ o grupo sacarose, e principalmente o grupo aspartame, mostraram os menores valores de triglicérides na fase final do estudo (5,5 meses), sendo que esses eram os dois únicos adoçantes calóricos da pesquisa. Em um estudo realizado por Figuevicz et al.⁽¹⁶⁾ foram utilizados 25 ratos albinos, adultos do sexo masculino distribuídos em Grupos de cinco animais. Foram avaliadas soluções iso-calóricas de agave, frutose, frutose acrescida com xarope de milho (HFCS), e com Hoodia gordonii, um inibidor de apetite, e estévia. Os ratos tiveram acesso ad libitum a essas soluções três noites por semana, com a água sendo a única fonte de líquido para as outras noites, e durante o dia, ao longo das dez semanas do experimento. O extrato de agave elevou as concentrações séricas de triglicérides e VLDL em relação ao Grupo que recebeu água. A estévia não alterou nenhum marcador bioquímico.

Tabela 4 - Médias e desvios padrão das concentrações séricas (mg/dL) das determinações bioquímicas dos diferentes grupos experimentais ao final das quatro semanas do estudo.

Grupos	Glicose	Triglicérides	Colesterol –T	HDL - C
C	307,42(74,18) ^a	300,14(113,5) ^a	87,14(22,57) ^a	52,71(17,98) ^a
SU	260,00(97,93) ^a	158,00(96,68) ^{ab}	64,57(10,14) ^b	42,28(7,52) ^{ab}
ES	296,14(47,23) ^a	295,71(88,30) ^a	67,00 (9,34) ^{ab}	36,14(6,61) ^b
AS	230,66(39,42) ^a	233,50(86,09) ^{ab}	59,50(13,93) ^b	33,33(6,05) ^b
CS	233,85(96,62) ^a	135,00(75,05) ^b	56,57(11,26) ^b	36,71(6,52) ^b
EA	246,57(67,53) ^a	151,57(67,62) ^b	52,42(10,29) ^b	34,71(4,82) ^b
valor de p	0,2946	0,0017	0,0007	0,0054

Legenda – Grupos: C: Controle; SU: Sucralose; ES: Estévia; AS: Aspartame; CS: Ciclamato/sacarina; EA: Extrato de Agave.

Análise estatística: letras diferentes representam diferenças estatisticamente significativas, entre grupos, com $p < 0,05$.

No presente estudo sugere-se que nenhum adoçante proporcionou maiores valores de triglicerídeos em relação ao Grupo Controle, sendo que o uso de Ciclamato/Sacarina e Extrato de Agave reduziram os valores desse parâmetro bioquímico.

Os Grupos SU, AS, CS e EA apresentaram menores concentrações de colesterol total em comparação ao Grupo C. Os Grupos ES, AS, CS e EA exibiram concentrações de HDL menores em relação ao Grupo C. Diferentemente, os Grupos Ciclamato e Sacarina apresentaram maiores concentrações de colesterol no estudo realizado por Vieira et al.⁽¹¹⁾ Sugere-se que o uso de diferentes adoçantes (SU, AS, CS e EA) reduziu as concentrações de colesterol total, entretanto, provavelmente devido à diminuição da fração HDL-colesterol, observada nesses grupos, com exceção do Grupo SU. O Grupo ES apresentou redução das concentrações de HDL-colesterol, entretanto, sem alteração dos valores de colesterol total.

Os valores médios e desvios padrão das concentrações séricas dos marcadores hepáticos e renal dos diferentes grupos experimentais encontram-se na Tabela 5. Em relação às concentrações séricas de AST, o Grupo ES demonstrou menor média desse indicador hepático em relação ao Grupo EA. Os Grupos experimentais não diferiram entre si quanto às concentrações séricas de glicose e ALT. Silva et al.⁽¹⁷⁾ realizaram um estudo com 49 homens e mulheres entre 20-70 anos, recentemente diagnosticados com hiperlipidemia não tratada. Os indivíduos foram divididos em dois grupos, o primeiro recebeu cápsulas de placebo e o segundo cápsulas contendo 50 mg de esteviosídeo. O tratamento durante 90 dias com esteviosídeo não alterou as concentrações sanguíneas de AST e ALT. Abhilash et al.⁽¹⁸⁾, em estudo realizado com 18 ratos adultos machos por 180 dias, confirmaram experimentalmente o aumento significativo nas concentrações de AST nos dois grupos (n=6) que receberam aspartame em duas concentrações (1000mg/kg e 500 mg/kg). Conclui-se no presente estudo que a estévia proporcionou menores concentrações séricas de triglicerídeos.

Tabela 5 - Médias e desvios padrão do perfil hepático e renal dos diferentes grupos experimentais ao final das quatro semanas do estudo.

Grupos	AST (u/L)	ALT (u/L)	Creatinina (mg/dL)
C	155,28(43,71) ^{ab}	26,85(6,20) ^a	1,08(0,21) ^a
SU	135,14(50,49) ^{ab}	23,14(6,91) ^a	0,99(0,16) ^a
ES	104,14(47,98) ^a	23,85(9,68) ^a	0,93(0,04) ^{ac}
AS	169,00(44,25) ^{ab}	28,33(6,74) ^a	0,60(0,12) ^b
CS	154,57(28,36) ^{ab}	29,00(8,28) ^a	0,70(0,11) ^b
EA	176,28(35,00) ^b	29,28(7,13) ^a	0,72(0,11) ^{bc}
valor de p	0,0402	0,5258	0,0001

Legenda – Grupos: C: Controle; SU: Sucralose; ES: Estévia; AS: Aspartame; CS: Ciclamato/sacarina; EA: Extrato de Agave.

Análise estatística: letras diferentes representam diferenças estatisticamente significativas, entre grupos, com $p < 0,05$.

No estudo em questão, os Grupos AS, CS e EA exibiram menores concentrações de creatinina quando comparados aos Grupos C e SU. O Grupo ES apresentou maiores concentrações séricas de creatinina que os Grupos CS e EA. Sugere-se que o adoçante natural EA, bem como os adoçantes artificiais AS e CS proporcionaram menor sobrecarga renal em relação ao uso de sacarose e sucralose.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os adoçantes naturais e artificiais estudados não exerceram influência sobre peso corporal, ingestão hídrica, peso relativizado dos órgãos, concentrações séricas de glicose e ALT. A estévia proporcionou maior consumo alimentar, menor valor médio de ingestão hídrica, excreção urinária e redução das concentrações de HDL-c, possivelmente por conter maltodextrina em sua fórmula, entretanto, conduziu a menor sobrecarga hepática em relação ao Extrato de Agave. O adoçante natural Extrato de Agave propiciou redução das concentrações de triglicerídeos, colesterol total, HDL-c e creatinina, resultados similares aos encontrados para os adoçantes artificiais Aspartame e Ciclamato/Sacarina. Estudos adicionais com adoçantes isolados em longo prazo devem ser realizados para elucidar seus efeitos sobre o perfil nutricional e bioquímico de ratos, visando identificar aqueles que apresentam maiores benefícios à saúde, visto que os estudos da literatura são escassos e apresentam diferentes resultados.

REFERÊNCIAS

1. Suplicy H. Revista da ABESO. 2011; (49). Disponível em: < <http://www.abeso.org.br/pagina/339/adoçantes-artificiais.shtml>>. Acesso em: 08 jul 2012.
2. Barreiros RC. Adoçantes nutritivos e não-nutritivos. Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba. 2012;14(1):5-7.
3. Torloni MR, Nakamura UM, Megale A, Sanchez VHS, Mano C, Fusaro AS, et al. O uso de adoçantes na gravidez: uma análise dos produtos disponíveis no Brasil. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria. 2007;29(5):267-75.
4. Clarisse M, Di Vietta V, Giusti V. Sweeteners: between myth and reality. Revue Medicale de la Suisse Romande. 2009;25(5):682-688.
5. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. J Nutr. 1993;123(11):1939-1951.
6. ANVISA. Resolução RDC nº 18, de 24 de março de 2008. Ministério da Saúde. Brasília, 2008.
7. Koyama E, Sakai N, Ohori, Y, Kitazawa K, Izawa O, Kakegawa K, et al. Absorption and metabolism of glycosidic sweeteners of stevia mixture and their aglycone, steviol, in rats and humans. Food and Chemical Toxicology. 2003;41 (6):875-883.
8. Software de estatística. GRAPH PAD INSTAT Version 3.01 [programa de computador]. Versão 1992-1998. Graph Pad Software Inc., San Diego, Califórnia, USA.
9. Reis, C. Efeito do adoçante dietético (aspartame) e da sacarose no peso corporal e na ingestão calórica de ratos wistar [pós-graduação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
10. Anton SD , Martin CK , Han H, Coulon S, Cefalu WT , Geiselman P, et al. Effects of stevia, aspartame and sucrose on food intake, Satiety, and postprandial glucose and insulin levels. Appetite. 2010;55(1):37-43.
11. Vieira CA, Corbo MAP, Borges TM, Meirelles M, Mestriner AC, Soares AM, et al. Adoçantes dietéticos na alimentação de ratos: uma abordagem histológica e bioquímica. Semina: Cienc. Biol. e da Saúde. 2008; 29(1):105-114.
12. Feijó, FM. Efeito da suplementação com Sacarina e Sacarose no ganho de peso e consumo energético em ratos wistar com dieta não restrita [mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
13. Thomazi F, Ribas A, Serpa E, Slobodian L, Bizi P, Mahfoud R, et al. Avaliação dos componentes séricos e do ganho de peso de ratos submetidos a dieta com sacarose e a dieta com aspartame. Revista UNICENP de Biologia & Saúde. 2008;1 (3):37-43.

14. Mondaca-Lemus R, Veja-Gálvez A, Zura-Bravo L, Ah-Hen K. Stevia rebaudiana Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. *Food Chemistry*. 2012;132(3):1121-1132.
15. Borgonio A, Witte K, Stahrenberg R, Lemmer B. Influence of circadian time, ageing, and hypertension on the urinary excretion of nitric oxide metabolites in rats. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1999;111(1):23-37.
16. Figlewicz DP; Ioannou G, Jay JB, Kittleson S, Savard C, Roth CL. Effect of moderate intake of sweeteners on metabolic health in the rat. *Physiology & Behavior*. 2009;98(5):618–624.
17. Silva GEC, Assef AH, Albino CC, Ferri LAF, Tasin G, Takahashi MH, *et al*. Investigation of the Tolerability of Oral Stevioside in Brazilian Hyperlipidemic Patients. *Braz. archives of biol. and tec. Jornal*. 2006; 49 (4): 583-587. doi: 10.1590/S1516-89132006000500007.
18. Abhilash M, Sauganth PMV, Varghese MV, Harikumar NR. Effect of long term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver. *Food and Chemical Toxicology*. 2011; 49(6):1203-1207.

Agência de Fomento: PROBIC – CNPQ/UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ – UNIVALI

AVALIAÇÃO DE PRESCRIÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS EM UM CENTRO DE ATENDIMENTO PSICOSSOCIAL (CAPS) DE UM MUNICÍPIO SITUADO NO SUDESTE GOIANO

Orenito Simão Borges Júnior*, Bruna Carolina Gonçalves da Silva, Luiza Carla Silva Guimarães Fernandes, Roselma Lucchese, Rodrigo Lopes de Felipe, Ivânia Vera

Universidade Federal de Goiás

E-mail: orenitojunior@hotmail.com

Submissão em: 15/06/2015

Aceito em: 01/10/2015

Publicado em: 31/03/2016

Resumo

O aumento de prescrições medicamentosas nos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), adjunto ao seu alto potencial de interações, exige a intervenção farmacêutica como um serviço conciliador da terapêutica por ser capaz de identificar e prevenir potenciais problemas relacionados aos medicamentos que comprometem o quadro clínico desse público e seu uso racional. Assim, por meio de uma análise observacional descritiva e transversal, o estudo objetivou traçar o perfil farmacoterapêutico das prescrições medicamentosas pertencentes a usuários do sistema semi-intensivo de um CAPS, situado no sudeste goiano. Em análise dos 228 prontuários, identificou-se a prescrição de 669 medicamentos destinados em prevalência a usuários do sexo feminino e baixo nível de escolaridade. Houve grandes diferenças quanto aos esquemas terapêuticos individuais, abordando 20,61% de monoterapias e 79,39% multiterapias. Ainda houve 150 (82,88%) prescrições que apresentaram de 1 (4%) a 11 (1,33%) potenciais interações medicamentosas, na qual o risco de intoxicação cardíaca e consequente prolongamento do intervalo QT foi o potencial problema prevalente, estando presente em 156 (42,16%) das interações. Os dados deflagrados apresentam algumas fragilidades da condução farmacoterapêutica neste serviço, demonstrando a necessidade da participação mais atenciosa e efetiva do farmacêutico no acompanhamento destes pacientes.

Palavras-chave: Serviços de Saúde Mental, Cuidados Farmacêuticos, Prescrições Médicas.

Evaluation of pharmacotherapeutic prescription in a Psychosocial Care Center (CAPS) of a city of southeast of Goiás

Abstract

The increase of drug prescriptions in Psychosocial Care Centers (CAPS), associated at the high potential drug interactions requires a pharmaceutical intervention as a conciliator service of therapy, for identifying and preventing the potential problems related to drugs, which can compromise the clinical condition of this public and its rational use. Thereby, this study aims at identifying a pharmacotherapeutic profile of drug prescriptions belonging to users of semi-intensive system of a CAPS, in a city located in the south east of Goiás, through a descriptive and observational cross-sectional analysis. Analyzing 228 records were identified 669 prescription drugs in the prevalence for female users and with low level of education. Amongst 150 (82.88%) medical prescriptions it was exhibited between 1 (4%) and 11 (1.33%) interactions. The risk of heart intoxication and consequent prolongation of the QT interval, was the potential prevalent problem, present in 156 (42.16%) of interactions. The data have deflagrated some weaknesses of pharmacotherapeutic conducting in this service, demonstrating the need for more attentive and effective participation of the pharmaceutical monitoring of patients.

Keywords: Mental Health Services, Pharmaceutical care, Medical prescriptions.

Evaluación de prescripciones farmacoterapéuticas en uno Centro de Atención Psicosocial (CAPS) de una cidade ubicada en el sudeste goiano

Resumen

El aumento de prescripciones medicamentosas en los Centros de Atención Psicosocial (CAPS), adjunto a su alto potencial de interacciones, exige la intervención farmacéutica como un servicio conciliador de la terapéutica por ser capaz de identificar y prevenir posibles problemas relacionados con los medicamentos que comprometen el cuadro clínico de este público e su uso racional. Así, por medio de un análisis observacional descriptivo y transversal, el estudio objetivó trazar el perfil farmacoterapéutico de las prescripciones medicamentosas pertenecientes a los usuarios del sistema semi-intensivo de un CAPS, ubicados en el sudeste goiano. En el análisis de 228 expedientes, se identifica 669 medicamentos, recetados en predominio a las mujeres y bajo nivel de educación entre los usuários. Hubo grandes diferencias con relación a los esquemas terapéuticos individuales abordando el 21,61% de monoterapias y el 79,39% de multiterapias. Aún que fue evidenciado de que 150 (82,88%) prescripciones presentaron de 1 (4%) a 11 (1,33%) potenciales interacciones medicamentosas, en el cual el riesgo de intoxicación del corazón y la consiguiente prolongación del intervalo QT fue el potencial problema prevalente, estando presente en 156 (42,16%) de las interacciones. Los datos deflagrados presentan algunas debilidades de la conducción farmacoterapéutico en este servicio, lo que demuestra la necesidad de una participación más atenta y eficaz del farmacéutico en el acompañamiento de los pacientes.

Palabras clave: Servicios de Salud Mental; Atención farmacéutica; Prescripciones médicas.

INTRODUÇÃO

Os princípios da Reforma Psiquiátrica no Brasil, consolidados pela Lei 10.206/2001 propõe uma nova realidade para pessoas portadoras de transtornos mentais, na qual o sujeito deve ser vislumbrado com maior humanidade e respeito, tendo o modelo assistencial pautado em métodos menos invasivos e focados na sua recuperação e reinserção na sociedade⁽¹⁾.

Nesta perspectiva, os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) se consolidaram como promotores da cidadania, por garantir respeito, incentivo e realização dos projetos de vida dos doentes mentais, apesar de ainda não demonstrar grande efetividade em integralizar tal população à comunidade⁽²⁾.

Uma grande barreira desta não integralização pode ser a banalização da prescrição de psicotrópicos nesses centros de saúde, na qual o predomínio de uma visão reduzida de saúde com enfoque no agravo e não no indivíduo pode dificultar seu tratamento e reinserção na sociedade, por incentivar a medicamentação em favor das práticas integrativas multiprofissionais⁽³⁾.

Tal fato é bastante preocupante ainda se for considerado também o aumento dos diagnósticos que associam psicopatologias a quadros de mal-estar do cotidiano, como sentimentos negativos e dificuldades momentâneas, que facilitam a prescrição de medicamentos a seus usuários, com raríssimas altas, por não favorecer o uso racional de medicamentos, e propiciar diversos riscos a terapêutica destes usuários^(4,5).

Assim, o processo de medicamentação na saúde mental, ao invés de uma ferramenta auxiliadora da terapêutica, pode ser considerado um agravante da realidade, por ser comumente utilizado como prática socializadora e resolutive do cuidado, inclusive por parte dos profissionais do CAPS, que reconhecem a necessidade de medicamentos como uma das principais demandas de seus usuários⁽⁶⁾.

Tais problemas poderiam ser minimizados com a intervenção farmacéutica, prática essa regulamentada pela Resolução N°585/2013 do Conselho Federal de Farmácia (CFF), que qualifica o farmacéutico a prevenir, identificar, avaliar e intervir nos incidentes relacionados à farmacoterapia do paciente⁽⁷⁾.

Neste sentido, é verificado bibliograficamente que as intervenções farmacêuticas na atenção à saúde mental, apesar de ainda escassas e com padrões não bem definidos, demonstram resultados bastante positivos e necessários na melhora da qualidade de vida desses pacientes⁽⁸⁾. Uma vez que a intervenção é uma ferramenta eficaz na identificação e prevenção de potenciais problemas relacionados aos medicamentos, bem como, reafirma a necessidade do profissional farmacêutico na equipe multiprofissional em auxílio aos pacientes e seus familiares⁽⁹⁾.

Assim, além de uma ferramenta terapêutica, a intervenção farmacêutica, faz-se uma necessidade para que haja um maior monitoramento de medicamentos controlados, corroborando para o cumprimento da Portaria Nº 344/1998 que aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, limitando a comercialização de psicotrópicos em virtude de sua potencial dependência física ou psíquica⁽¹⁰⁾. Uma vez que já são identificados em vários estudos, práticas inadequadas referentes tanto à prescrição quanto à dispensação de medicamentos de controle especial, com desvio desses medicamentos para utilização como drogas de abuso^(11,12,13,14).

Dessa forma, almeja-se com este trabalho, traçar o perfil farmacoterapêutico das prescrições medicamentosas correlacionadas aos usuários do sistema semi-intensivo do CAPS, processo este, premissa básica da intervenção farmacêutica. Tendo então como escopo identificar os medicamentos mais utilizados; principais problemas relacionados à medicação, como as possíveis interações medicamentosas; correlacionando-os com a sua importância clínica.

METODOLOGIA

Estudo observacional, descritivo e transversal, desenvolvido no mês de novembro de 2014, aprovado pelo comitê de ética e pesquisa por meio do parecer 523.834/14 e consentido pelos principais envolvidos no processo, como funcionários e dirigentes do CAPS.

Obedecendo às regras da Resolução Conselho Nacional de Saúde 466/12, optou-se por resguardar as informações sobre a localidade exata do estudo, em virtude da privacidade dos participantes da pesquisa e da unidade de saúde, vez que o município abordado possui pequeno porte e abarca em sua estrutura um único CAPS, que realiza atendimento a cidade e proximidades.

Para a análise dos dados foram selecionados todos pacientes que recebiam atendimento no sistema semi-intensivo do CAPS, sendo levantados os dados daqueles que receberam atendimento e que estavam protocolados em registro formal até o momento da coleta de dados, selecionando os prontuários individuais dos usuários com informações mais recentes até referida data.

Uma das principais limitações deste estudo foi devido à falta de correlação entre as medicações prescritas e o diagnóstico de todos os pacientes abordados, uma vez que houve a utilização de múltiplos CID₁₀ para a caracterização de uma única patologia associada ao paciente, dificultando assim uma correlação direta entre patologia e tratamento.

Os principais medicamentos prescritos foram classificados seguindo o código Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC), também analisando e identificando as potenciais interações farmacológicas através do Micromedex 2.0®, e correlacionando a sua importância clínica.

O código ATC de medicamentos é uma ferramenta de investigação para utilização de medicamentos, a fim de melhorar a qualidade do uso de drogas por meio de sua padronização internacional pela Organização Mundial da Saúde. Como vantagens desse processo verifica-se a sua atualização anual, identificação do uso terapêutico principal, presença de apenas um código ATC para cada formulação farmacêutica e sua compatibilidade internacional⁽¹⁵⁾.

O Micromedex 2.0® foi uma ferramenta utilizada por conter base de dados com informação concisa sobre mais de 4.500 medicamentos e incorporar um exaustivo sistema de pesquisa avançada com uma grande quantidade de categorias: nomes de marcas, genéricos (incluindo combinação de produtos), área terapêutica, indicações, interações, toxicologia, mecanismo de

ação, efeitos adversos, dose recomendada, aplicação e contraindicações, possibilitando assim sua utilização no serviço de saúde com sensibilidade e especificidade adequada para identificação de interações medicamentosas⁽¹⁶⁾.

Após a coleta e o registro dos dados, foi realizada a tabulação e codificação no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 para Windows.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 228 prontuários, pertencentes a usuários do regime semi-intensivo do CAPS, que atendiam as variáveis necessárias para execução deste estudo. Identificando as informações dos usuários quanto a características sociodemográficas (sexo, faixa etária, estado civil, escolaridade), medicamentos preconizados para tratamento, esquema farmacoterapêutico individual, e identificação de possíveis interações medicamentosas.

Entre as informações sociodemográficas representadas na tabela 1, pode-se observar prevalência amostral de mulheres (54,82%). Equivalente a outros estudos, tal discrepância é associada à maior procura de atendimento ao CAPS por mulheres, uma vez que possuem maior sensibilidade e percepção da doença, diferentemente dos homens que possuem maior resistência a procurar o serviço^(17,18).

Ainda nessa perspectiva o achado contribui para alertar sobre a necessidade da preservação e integralidade da sexualidade das mulheres com transtorno mental por serem maioria, exigindo dos profissionais deste serviço uma atuação integralizada, de modo a edificar saberes e práticas que garantam o cuidado à saúde da mulher em toda a complexidade dos serviços de saúde^(5,19), sem desconsiderar que há necessidade exclusivas à população masculina e que também devem ser respeitadas.

A idade média foi representada por 47 anos (DP: 14,47 anos), compreendendo a faixa etária entre 19 e 84 anos, indicando um aumento do número de adultos e idosos portadores de transtornos mentais. Assim, fazendo-se alusão à tabela 1, percebe-se também que a prescrição medicamentosa está diretamente proporcional ao aumento da idade até 60 anos. Este resultado contribuiu para a afirmativa que as patologias mentais atingem em sua maioria a população adulta e economicamente ativa, exigindo uma maior atenção quanto a vulnerabilidade desse grupo populacional⁽²⁰⁾.

Avaliando-se o estado civil desses usuários, evidenciou-se a prevalência de solteiros (40,35%), e ainda um baixo nível de escolaridade entre os usuários deste serviço, destacando que 58,78% não possuíam ensino médio. A baixa escolaridade dos pacientes com transtornos mentais identificados neste estudo foi também uma variável comum aos estudos de TOMASI (2010)⁽²¹⁾ e RODRIGUES-NETO (2008)⁽²²⁾, realizados na região sul e sudoeste do Brasil, predispondo a ideia que a escolaridade é um importante fator de proteção na ocorrência desses distúrbios⁽²³⁾.

Os prontuários incluíram a prescrição de 669 medicamentos, deflagrando uma média total de 2,93 medicamentos por paciente, uma média inferior aos de ROCHA e WERLANG (2013)⁽¹²⁾, mas que em igual significância não demonstrou haver correlações estatísticas significativas ($p < 0,05$) para a variável gênero, estado civil, escolaridade e quantidade de medicamentos prescritos, como demonstra a tabela 1.

A pesquisa também evidenciou uma prevalência da prescrição de psicofármacos: 576 (86,09%), como já era esperado. Dessa forma, fazendo a identificação deste grupo segundo a classe terapêutica, como mostra a tabela 2, foi visualizado que a classe dos antipsicóticos foi a mais utilizada em prescrição, cerca de 48,09% dos casos, com predomínio da utilização de risperidona em 12,33% dos casos. Seguido pelo uso de antidepressivos por 24,13%, com a indicação da fluoxetina presente em 10,24% das prescrições.

Tal fato aponta uma inversão do consumo de psicofármacos observados em escala nacional e internacional, na qual há predomínio da indicação de antidepressivos em relação a antipsicóticos, pelo crescente diagnóstico de desordens depressivas, ascensão de novos medicamentos antidepressivos e aumento de indicações a esses medicamentos^(24,25).

Houve grandes diferenças quanto aos esquemas terapêuticos individuais, dos quais foi evidenciado a indicação de monoterapia (1 medicamento) para 47 (20,61%) usuários; enquanto que a politerapia (>1 e ≤5 medicamentos) esteve direcionada a 166 (72,81%), revelando uma média de 3,1 medicamentos por paciente; e a polifarmácia (>5 medicamentos) prescrita à 15 (6,58%) pacientes, com média de 6,8 medicamentos por paciente.

Os medicamentos mais utilizados em monoterapia foram: risperidona 15 (31,91%), onlanzapina 6 (12,77%), e carbonato de lítio 5 (10,63%). Estando estes correlacionados ao possível diagnóstico de esquizofrenia paranoide 22 (46,81%); transtorno afetivo bipolar com episódio atual hipomaniaco 5 (10,63%); e retardo mental moderado com comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou tratamento 4 (8,51%).

A utilização de antipsicóticos atípicos em monoterapia, como a risperidona e a olanzapina, podem ser pautados devido ao seu mecanismo de ação de bloqueio aos receptores dopaminérgicos e por sua comprovada eficácia na redução do *delirium*, uma condição multifatorial de fisiopatologia ainda pouco conhecida, caracterizada pelo comprometimento agudo da atenção e cognição⁽²⁶⁾. Bem como a indicação da monoterapia do carbonato de lítio como um estabilizador de humor, demonstra-se comprovada por sua efetividade superior aos antidepressivos tricíclicos e ao placebo no tratamento da depressão bipolar⁽²⁷⁾. Assegurando assim sua segurança ao respaldar tais decisões terapêuticas em favor da segurança e maior conhecimento dos efeitos dessas classes para a terapêutica em saúde mental^(26,27).

Bibliograficamente, verifica-se que as associações de psicofármacos como antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes, ansiolíticos e estabilizadores do humor possuem um alto índice de interações medicamentosas, que apesar de comuns nem sempre podem ser evitadas⁽²⁸⁾.

Assim, condizente a tal premissa, analisando as 181 (79,39%) prescrições remanentes com esquema terapêutico pautado namultiterapia (politerapia e polifarmácia), foram encontradas 31 (17,12%) prescrições sem nenhuma potencial interação medicamentosa presente, enquanto que 150 (82,88%) apresentaram de 1 (4%) a 11 (1,33%) interações, apresentando assim um total de 370 interações medicamentosas, uma média de 2,09 (DP:2,11) interações por prescrição. Corroborando ao fato de outros estudos na qual é frequente o potencial das interações medicamentosas entre psicofármacos^(9,12,28).

A tabela 3 evidencia as principais interações medicamentosas, classificadas conforme sua gravidade e frequência. Demonstrando assim que das 370 interações encontradas, ficaram evidentes 6 (1,62%) casos de contraindicação, todos resultante da associação da ziprazidona com outros medicamentos (prometazina, olanzapina, haloperidol, fluoxetina).

Enquanto que as interações com grau de severidade considerado importante obteve o maior escore de interações, somando 264 (71,35%) interações. Destas ainda 85 (22,97%) foram consideradas moderadas e apenas 15 (4,06%) relatadas como secundárias, indicando uma interação leve de menor relevância clínica.

Apesar das diferentes classes de gravidade das interações, o risco de intoxicação cardíaca e consequente prolongamento do intervalo QT foi um prevalente efeito evidenciado nas interações medicamentosas, estando presente em 156 (42,16%) das interações.

O intervalo QT apresentado no eletrocardiograma representa a sístole elétrica ventricular, correspondente ao tempo total de despolarização e repolarização cardíaca, que é inversamente em relação à frequência cardíaca, sendo fator de risco para arritmias ventriculares. A dispersão do intervalo QT, pode acarretar arritmias ventriculares potencialmente letais, das quais a utilização de psicotrópicos tem sido apontada como uma causa frequente deste evento, havendo uma correlação positiva entre o número de psicotrópicos usados e o aumento da dispersão do QT⁽²⁹⁾.

Desse modo, pode-se inferir que conhecer o público-alvo do CAPS e sua farmacoterapia, melhora a capacidade do farmacêutico, como participante da equipe multiprofissional, para tomar decisões clínicas no manejo deste paciente, além de exercer um julgamento profissional ético e coeso na dispensação do medicamento, removendo os obstáculos ao aumento do acesso, uso racional, e redução do desvio de drogas e uso como drogas de abuso das prescrições^(11,12,13,14).

Contudo, a elevada frequência de potenciais interações medicamentosas identificadas reforça a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico mais rigoroso do farmacêutico no acompanhamento clínico⁽³⁰⁾. Uma vez que independentemente da classificação a qual ocorra uma interação medicamentosa, ela representa um risco a evolução do quadro clínico do paciente⁽¹⁶⁾. Reforçando a necessidade de outros estudos multiprofissionais para que verifiquem a ocorrências de tais fragilidades, como o comprometimento cardíaco desses pacientes.

CONCLUSÕES

O estudo aqui apresentado contempla pontos positivos propostos por um CAPS do interior de Goiás, como uma ampla utilização da monoterapia, como esquema terapêutico individual na medida em que este se apresenta cabível, demonstrando que tal instrumento se configura seguro e resolutivo no tratamento de transtornos mentais, devido à evolução na segurança e efeitos desta classe de medicamentos para a terapêutica atual. E também uma terapêutica farmacológica mais fundamentada no diagnóstico das alterações psicológicas, vez que nega as práticas atuais de exacerbação da indicação de antidepressivos.

Contudo, evidencia de certa forma a necessidade de uma maior atenção e preocupação na adoção da multiterapia para com o seu público alvo, uma vez que foram deflagradas altas taxas de interações medicamentosas, com significativa gravidade nas possíveis interações. Exigindo assim uma maior participação mais atenciosa e efetiva do farmacêutico no acompanhamento da terapêutica desses pacientes.

Foi evidenciado também a necessidade da avaliação cardiovascular dos usuários do CAPS frente aos riscos aos quais estão expostos por sua farmacoterapia, justificando ainda que a medicalização deve ser uma das ferramentas de integração deste público, mas não a única, devido aos riscos inerentes de sua utilização.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Lei nº10.216, de 6 de abril de 2001. Dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental. Diário Oficial da União, Brasília; 2001.
2. SALLES MM, BARROS S. Da cidadania à realização de projetos de vida: inclusão social de usuários de um Centro de Atenção Psicossocial na vida cotidiana. *Physis*. 2014; 24(4): 1275-1292.
3. MARTINS AKL, SOUZA AMA, VIEIRA NFC, PINHEIRO PNC, BRAGA VAB. Práticas em saúde mental na estratégia saúde da família: um estudo exploratório. *Rev. pesqui. cuid. fundam*. 2015; 7(1):1905-1914.
4. FERRAZZA DA, ROCHA LC, LUZIO CA. Medicalização em um serviço público de saúde mental: um estudo sobre a prescrição de psicofármacos. *Ger. Rev. Interinst. Psicol*. 2013; 6(2): 255-265.
5. VIDAL CEL, YAÑEZ BFP, CHAVES CVS, YAÑEZ CFP, MICHALAROS IA, ALMEIDA LAS. Transtornos mentais comuns e uso de psicofármacos em mulheres. *Cad. Saúde Colet*. 2013; 21(4): 457-64.
6. BEZERRA IC, JORGE MSB, GONDIM APS, LIMA LL, VASCONCELOS MGF. "Fui lá no posto e o doutor me mandou foi pra cá": processo de medicalização e (des)caminhos para o cuidado em saúde mental na Atenção Primária. *Interface*, 2014; 18(48): 61-74.
7. BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília; 2013.

8. LUCCHETTA RC, MASTROIANNI PC. Intervenções farmacêuticas na atenção à saúde mental: uma revisão. *Rev.Ciênc.Farm. Básica Apl.* 2012;33(2):165-169.
9. NUNES PHC, PEREIRA BMG, NOMINATO JCS, ALBUQUERQUE EM, SILVA LFN, CASTRO IRS, CASTILHO SR. Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2008; 44(4):691-699.
10. BRASIL. VIGILÂNCIA SANITÁRIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União, Brasília*; 1998.
11. ANDRADE MF, ANDRADE RCG, SANTOS V. Prescrição de psicotrópicos: avaliação das informações contidas em receitas e notificações. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2004; 40(4):471-79.
12. ROCHA, B. S.; WERLANG, M. C. Psicofármacos na Estratégia Saúde da Família: perfil de utilização, acesso e estratégias para a promoção do uso racional. *Ciênc. saúde coletiva.* 2013; 18(11):3291-3300.
13. WIXSON SE, BLUMENSCHIN K, GOODIN AJ, TALBERT J, FREEMAN PR. Prescription drug monitoring program utilization in Kentucky community pharmacies. *Pharmacy Practice.* 2015; 13(2):540-6.
14. NORWOOD CW, WRIGHT ER. Integration of prescription drug monitoring programs (PDMP) in pharmacy practice: Improving clinical decision-making and supporting a pharmacist's professional judgment. *Res Social Adm Pharm.* 2015; 6(15):105-9.
15. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY NORWEGIAN INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH: ATC/DDD Index 2015, 2015. [internet] International language for drug utilization research. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index. Acesso em: 02/08/2015
16. DRUGDEX SYTEM. Thomson Micromedex. Healthcare Series 2.0: Interactions. Greenwood Village, CO; 2010. [internet] Truven Health Products: MicromedexSolutions. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Acesso em: 02/08/2015.
17. MIRANDA CA, TARASCONI CV, SCORTEGAGNA SA. Estudo epidêmico dos transtornos mentais. *Aval. psicol.* 2008; 7(2):249-257.
18. ENK I, SILVA J, PEREIRA JUNIOR A, SANTOS M, HOMRICH P. Perfil dos pacientes atendidos em um ambulatório de psicoterapia no período de um ano em Porto Alegre. *Rev. Psiquiatria do RS.* 2000; 22(3):188-198.
19. BOTTI NCL, FERREIRA SC, NASCIMENTO RG, PINTO JAF. Condições de saúde de mulheres com transtorno mental. *Rev Rene.* 2013;14(6):209-16.
20. FREITAS AA, SOUZA RC. Caracterização clínica e sociodemográfica dos usuários de um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS). *Rev. Baiana Saud. Publ.* 2010; 34(3):530-543.
21. TOMASI E, FACCHINI LA, PICCINI RX, THUMÉ E, SILVA RA, GONÇALVES H, SILVA SM. Efetividade dos centros de atenção psicossocial no cuidado a portadores de sofrimento psíquico em cidade de porte médio do Sul do Brasil: uma análise estratificada. *Cad. Saúde Pública.* 2010; 26(4):807-815.
22. RODRIGUES-NETO JF, FIGUEIREDO MFS, FARIA AAS, FAGUNDES M. Transtornos mentais comuns e o uso de práticas de medicina complementar e alternativa: estudo de base populacional. *J. bras. psiquiatr.* 2008; 57(4):233-239.
23. GAZALLE FK, LIMA MS, TAVARES BF, HALLAL PC. Sintomas depressivos e fatores associados em população idosa no Sul do Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 2004;38(3):365-371.

24. KANTORSKI LP, JARDIM VMR, PORTO AR, SCHEK G, CORTES JM, OLIVEIRA MM. Descrição de oferta e consumo dos psicofármacos em Centros de Atenção Psicossocial na Região Sul brasileira. *Rev. Esc. Enferm.* 2011; 45(6):1481-1487.
 25. MOORE S, JAIME LKM, MAHARAJH H, RAMTAHAL I, REID S, RAMSEWAK FS, MAHARAJ M. The prescribing of psychotropic drugs in mental health services in Trinidad. *Rev. Panam. Salud. Publica.* 2002;12(3):207-14.
 26. ITO CK, PEDRI LE. O uso da terapia farmacológica para a profilaxia do delirium: revisão sistemática. *RevBrasClin Med.* 2013;11(4):1-5.
 27. LAFER B, NERY FG. Tratamento da Depressão Bipolar. *Revista Debates em Psiquiatria.* 2011; 1(5):1-8.
 28. FERNANDES MA, AFFONSO CRG, SOUSA LEN, MEDEIROS MGF. Interações medicamentosas entre psicofármacos em um serviço especializado de saúde mental. *Rev. Interdis. NOVAFAPL.* 2012; 5(1):9-15.
 29. CLAUDIO BQ, COSTA MAN, PENNA F, KONDER MT, CELORIA, BMJ, SOUZA LL, POZZAN R, SCHNEIDER RS, ALBUQUERQUE FN, ALBUQUERQUE DC. Impacto do uso de psicotrópicos na dispersão do intervalo QT em pacientes adultos. *Arq. Bras. Cardiol.* 2014; 102(5):465-472.
 30. LEÃO, DFL, MOURA CS, MEDEIROS DS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciênc. saúde coletiva.* 2014; 19(1):311-318.
-

MEDICAMENTOS SOB CONTROLE ESPECIAL: UMA ANÁLISE DOS ERROS DE MEDICAÇÃO E INDICADORES DE PRESCRIÇÃO

Ionara Vieira Rocha da Mota, Luane Elise Sousa Nascimento,
Raiana Alves Cardoso, Lucas Brasileiro Lemos, Gisele da Silveira Lemos*
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

E-mail: *gisalemos@ig.com.br

Submetido em: 06/07/2015

Aceito em: 23/11/2015

Publicado em: 31/03/2016

Resumo

A prescrição é um documento que deve permitir a comunicação entre prescritor, dispensador e usuário, tendo como objetivo o uso correto e racional de medicamentos. No Brasil ainda não estão disponíveis estatísticas sobre erros de medicação, por isso, torna-se relevante identificar a natureza e os determinantes desses erros. Dessa forma, o objetivo dessa pesquisa é avaliar a completude e indicadores de prescrição de notificações de receita B e receitas de controle especial arquivadas em uma unidade básica de saúde em Jequié-BA. Realizou-se um estudo transversal, com base em análise documental de notificações de receita B e receitas de controle especial de medicamentos constantes da Portaria 344/98, entre os meses de dezembro de 2013 a maio de 2014 com análise da totalidade da amostra diária. No total foram analisadas 200 notificações de receita B e 202 receitas de controle especial. Os resultados demonstraram incompletude em alguns requisitos de preenchimento obrigatórios para a dispensação de medicamentos, o item que apresentou maior ausência de informação foi o endereço do paciente, assim como um percentual significativo de nomes comerciais, demonstrando assim a importância dos profissionais prescritores aderirem e seguirem as legislações vigentes quanto à prescrição.

Palavras-chave: Medicamentos de controle especial, prescrição médica, erros de medicação.

Drugs under special control: an analysis of medication errors and indicators of prescription

Abstract

The prescription is a document that should allow communication between prescriber, dispenser and user, aiming the correct and rational use of medicines. In Brazil there is not yet available statistics on medication errors, so it becomes important to identify the nature and determinants of these errors. Therefore, the objective of this research is to evaluate the completeness and prescription indicators of revenue B notifications and special control recipes stored in a basic health unit in Jequié-BA. We conducted a cross-sectional study, based on documentary analysis of B revenue notifications and special control revenue of constant medication Ordinance 344/98, conducted between the months of December 2013 to May 2014 with analysis of the entire daily sample. In total were analyzed 200 notifications of B revenue and 202 recipes of special control. The results showed incompleteness in some filing requirements required for dispensing drugs, the item with the highest lack of information was the address of the patient, as well as a significant percentage of commercial names, thus demonstrating the importance of the prescribes professionals adhere and follow the current legislation regarding the prescription.

Keywords: Special control drugs, prescription, medication errors.

Medicamentos bajo control especial: un análisis de los errores de medicación e indicadores de prescripción

Resumen

La prescripción es un documento que debe permitir la comunicación entre prescriptor, dispensador y usuario, con el objetivo del uso correcto y racional de medicamentos. En Brasil aún no están disponibles las estadísticas sobre los errores de medicación, por lo que se convierte en importante para identificar la naturaleza y los factores determinantes de estos errores. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es evaluar los indicadores de integridad y de la prescripción de las notificaciones de receta B y recetas especiales de control almacenados en una unidad básica de salud en Jequié-BA. Se realizó un estudio transversal, basado en el análisis documental de receta B y recetas de control especial de medicamentos constantes de la Ordenanza 344/98, llevado a cabo entre los meses de diciembre de 2013 a mayo de 2014 con el análisis de la totalidad de muestra diaria. En el total se analizaron 200 notificaciones de receta B y 202 recetas de control especial. Los resultados mostraron incompletud en algunos requisitos de rellenamiento obrigatorios para la dispensación de medicamentos, el elemento con la más alta falta de información fue la dirección del paciente, así como un porcentaje significativo de nombres comerciales, lo que demuestra la importancia de profesionales prescriptores adhirieren y seguieren las legislaciones vigentes en materia de prescripción.

Palabras clave: medicamentos de control especial, prescripción médica, errores de medicación.

INTRODUÇÃO

A prescrição médica é um documento que feito de maneira correta favorece a dispensação adequada, assim como o emprego racional de medicamentos pelo paciente⁽¹⁾. Esse documento é normatizado pela Portaria 344 de 12 de maio de 1998, que caracteriza a prescrição como um documento formal e escrito que estabelece o que deve ser dispensado ao paciente e as orientações para seguir o tratamento⁽²⁾.

Essa portaria é a que regulamenta os medicamentos sob controle especial, prescritos para o tratamento de diferentes patologias e que podem afetar o organismo levando a dependência, por isso devem ser apenas prescritos conforme esta Portaria, a qual define as seguintes listas de substâncias: A1 e A2 (entorpecentes), A3, B1 e B2 (psicotrópicas), C1 (outras substâncias sujeitas a controle especial), dentre outras⁽²⁾.

A qualidade no tratamento farmacológico e a prática da dispensação dependem da completude dos dados contidos na prescrição, uma vez que se apresenta como o principal veículo de comunicação entre prescritores e dispensadores⁽³⁾. A RDC nº 44/2009 estabelece que para a dispensação, o farmacêutico deve avaliar as receitas segundo a legibilidade, ausência de rasuras e emendas, identificação do usuário, identificação do medicamento, concentração, dosagem, forma farmacêutica e quantidade, modo de usar ou posologia, duração do tratamento, local e data da emissão, assinatura e identificação do prescriptor com o número de registro no respectivo conselho profissional⁽⁴⁾.

Dessa forma, com a crescente preocupação em promover o Uso Racional de Medicamentos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu os Indicadores de Prescrição como uma maneira de descrever e avaliar com segurança aspectos que afetam a prática farmacêutica em grandes e pequenos centros de saúde⁽⁵⁾. Os Indicadores de Prescrição permitem o conhecimento das práticas terapêuticas, tornando possível comparar parâmetros entre instituições similares e descrever as necessidades de medicamentos da população atendida. Os principais indicadores do uso de medicamentos são: média de medicamentos por prescrição médica; porcentagem de medicamentos prescritos pelo nome genérico; porcentagem de medicamentos prescritos da lista de medicamentos essenciais; porcentagem de prescrições com antibióticos; porcentagem de prescrições com injetáveis⁽⁶⁾.

Portanto a análise da completude e dos indicadores de prescrições medicamentosas permite identificar erros e problemas, implantar medidas corretivas e educativas com o objetivo de aperfeiçoar o processo de prescrição e dispensação. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar erros na prescrição e dispensação, além dos indicadores de prescrição em notificações de receita B e receitas de controle especial arquivadas em uma unidade básica de saúde do município de Jequié-BA.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo transversal, com base em análise documental de notificações de receita B e receitas de controle especial de medicamentos constantes da Portaria 344/98, arquivadas na farmácia de uma Unidade Básica de Saúde (UBS), na cidade de Jequié Sudoeste da Bahia, com população estimada de 161.150 habitantes (IBGE, 2014). A farmácia da unidade funciona de segunda a sexta-feira no horário de 08h às 12h e 14h às 17 horas, com uma equipe de trabalho composta por duas farmacêuticas, uma em cada turno, e duas auxiliares. Essa UBS recebe graduandos em Farmácia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia para estágio obrigatório e não obrigatório, além de aulas práticas e pesquisa.

A notificação de receita e a receita de controle especial após a dispensação do medicamento passam a ser documentos do estabelecimento farmacêutico, que deverão prestar as informações ou proceder à entrega de documentos, nos prazos fixados, a fim de não obstem a ação de vigilância sanitária conforme art. 88 da Portaria 344/98 e esses documentos devem ficar arquivados por dois anos, para atender a qualquer inspeção sanitária, depois incinerados. Esses documentos são utilizados também para a escrituração dos medicamentos sob controle especial dispensados pela UBS, em livros de registro específico.

A amostra foi constituída por notificações de receita B e receitas de controle especial que foram retidas na farmácia no momento da dispensação dos medicamentos. O intervalo da coleta compreendeu os meses de dezembro de 2013 a maio de 2014, com análise da totalidade da amostra diária, realizada em dias aleatórios durante a semana, totalizando 200 notificações de receita B e 202 receitas de controle especial. O instrumento de coleta utilizado foi um formulário estruturado contendo variáveis referentes a informações do paciente: nome, endereço, idade, sexo e peso; informações do prescritor: carimbo, assinatura do profissional, número de inscrição no respectivo Conselho Profissional e especialidade, endereço e telefone da clínica ou hospital; informações do medicamento: nome, concentração, forma farmacêutica, via de administração, dose, frequência diária de administração, duração do tratamento, presença de abreviaturas, e data. Os dados referentes à dispensação também foram coletados sendo avaliadas as seguintes variáveis: frequência absoluta dos fármacos, especialidade médica, quantidade de medicamentos por prescrição e as datas de emissão e dispensação. Os indicadores de prescrição, propostos pela OMS, analisados foram: número de medicamentos por receita; porcentagem de medicamentos prescritos pelo nome genérico; porcentagem de medicamentos prescritos pertencentes à lista de medicamentos padronizados⁽⁵⁾. Para verificar a porcentagem de medicamentos prescritos pertencentes à lista de medicamentos padronizados, foi utilizada a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e a Relação Municipal de Medicamentos (REMUME).

O programa Microsoft Excel®2013 foi utilizado como banco de dados para transcrever informações coletadas durante o período do estudo. O processamento e análise dos dados foram realizados utilizando o programa SPSS Statistics for Windows (IBM SPSS. 21.0, 2012, Armonk, NY: IBM Corp.). Para a análise dos dados, procedeu-se a distribuição de frequência absoluta e relativa das variáveis estudadas, organizadas em tabelas.

RESULTADO

No período de dezembro de 2013 a maio de 2014 foram analisadas 402 prescrições, com 570 medicamentos sob controle especial em uma unidade de Saúde em Jequié, BA. As prescrições incluíram 202 (50,2%) receitas de controle especial branca duas vias e 200 (49,75%) notificações de receita B azul.

ITENS DE PREENCHIMENTO DO EMITENTE E CABEÇALHO NAS RECEITAS MÉDICAS DE CONTROLE ESPECIAL E NA NOTIFICAÇÃO DE RECEITA

A análise da Tabela 1 apresenta a frequência dos dados de preenchimento do emitente e o cabeçalho das prescrições médicas de controle especial e na notificação da receita. Em relação ao nome do prescritor e número de inscrição no Conselho Profissional, todas as notificações avaliadas apresentavam este item corretamente preenchido já impresso na notificação ou através do carimbo. No entanto, em relação as informações sobre o paciente, o endereço foi o que apresentou maior ausência de informações com frequência de 88,8% (357). Outros itens como a instrução complementar e a especialidade médica também estiveram ausentes com frequência de 96,5% (338) e 69,4% (279), respectivamente.

Tabela 1: Frequências referentes às informações sobre itens de preenchimento obrigatório do emitente e cabeçalho em receitas médicas de controle especial e notificações de receita B, de uma unidade básica de saúde, Jequié/BA, dezembro de 2013 a maio de 2014

Itens avaliados	Sim	Não
	Fa*(Fr**%)	Fa*(Fr**%)
Nome do paciente	402 (100)	0 (0%)
Idade do paciente	02 (0,50)	400 (99,5%)
Endereço do paciente	45(11,19)	357 (88,8%)
Nome do emitente	402 (100)	0 (0%)
CRM do emitente	402 (100)	0 (0%)
Carimbo ou Assinatura	385 (95,77)	17 (4,3%)
Data da prescrição	349 (86,81)	53 (13,2%)
Instrução Complementar	14 (3,48)	388(96,5%)
Especialidade médica	123(30,59)	279 (69,4%)
Endereço da clínica/ Instituição de saúde	219 (54,47)	183 (45,5%)

Fonte Pesquisa direta. *Fa: frequência absoluta. **Fr: frequência relativa

ITENS REFERENTES ÀS INFORMAÇÕES SOBRE O MEDICAMENTO, DISPENSAÇÃO E INDICADORES DE PRESCRIÇÃO

Na análise das informações sobre os medicamentos contidas nas prescrições e notificações, analisaram-se dados como: número de medicamentos por prescrição, forma farmacêutica, dose, intervalo entre as doses, duração total do tratamento. O item que apresentou maior ausência foi a duração do tratamento que não estava preenchido em 95,7% (385) das receitas de controle especial e notificações. Em relação à forma farmacêutica, 99,75% (392) constavam nas receitas de controle especial e notificações, sendo que a forma farmacêutica mais prescrita foi comprimido (57,36%)327. Com relação às informações sobre a dispensação de medicamentos, o item que apresentou maior ausência de informações foi número do lote com 37,1% (149), endereço do comprador com 29,1% (117) e data da dispensação com 21,9% (88). A quantidade de medicamentos por prescrição está de acordo com a portaria 344/98 para as notificações de receita B e receitas de controle especial branca duas vias,

na qual é permitida a prescrição de apenas um medicamento por notificação, já para as receitas de controle especial branca duas vias, o máximo permitido pela referida portaria são até três medicamentos por prescrição. Com relação à Denominação Comum Brasileira (DCB), a porcentagem encontrada foi de 47,71% (272) de medicamentos prescritos utilizando essa nomenclatura e 52,10% (297) para nome comercial. Avaliou igualmente se os medicamentos prescritos constavam na RENAME e REMUME, os dados obtidos foram que 81,40% (464) e 81,05% (462), pertenciam a lista de medicamentos padronizados, respectivamente. Os resultados das informações das prescrições estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2 - Frequências referentes às informações sobre medicamento, dispensação e indicadores de prescrição, em uma unidade básica de saúde, Jequié/BA, dezembro de 2013 a maio de 2014

Itens avaliados	Sim Fa*(Fr**%)	Não Fa*(Fr**%)
Nome do medicamento	402 (100)	402 (0%)
Concentração	400 (99,5)	02 (0,50%)
Forma Farmacêutica	392 (97,5)	10 (2,5%)
Dose	398 (99,0)	04 (0,5%)
Frequência diária/ administração	395 (98,25)	07 (1,7%)
Duração do Tratamento	17 (4,22)	385 (95,7%)
Carimbo/Assinatura Farmacêutico	338 (84,0)	64 (15,9%)
Número do lote	253 (62,9)	149 (37,1%)
Data de Dispensação	314 (78,1)	88(21,9%)
Nome do comprador	350 (87,6)	52 (12,9%)
Endereço do comprador	285 (70,8)	117 (29,1%)
RG do comprador	347 (86,3)	55 (13,7%)
Genérico	272 (47,71%)	
Comercial	297 (52,10%)	
RENAME	464 (81,40)	106 (18,60%)
REMUME	462(81,05)	108(18,95%)

Fonte Pesquisa direta. *Fa: frequência absoluta. **Fr: frequência relativa

ITENS JÁ IMPRESSOS NAS NOTIFICAÇÕES

A notificação de receita por ser um documento padronizado deve obrigatoriamente conter algumas informações essenciais de identificação e legalidade do documento como: número da receita e identificação da Unidade da Federação, identificação da gráfica e número de autorização da vigilância sanitária (VISA), conforme exigência da Portaria 344/98. Das 402 prescrições aviadas na unidade de saúde em estudo, todas as notificações de receita azul apresentaram frequência de 100% de preenchimento para todas essas variáveis.

Tabela 3 – Distribuição dos componentes de impressão nas notificações de receitas B1, em uma unidade básica de saúde, Jequié/BA, dezembro de 2013 a maio de 2014

Itens avaliados	Sim Fa*(Fr**%)	Não Fa*(Fr**%)
Identificação da notificação de receita (B)	200(100)	0%
Cor da notificação	200(100)	0%
Número da notificação	200(100)	0%
Identificação da gráfica	200(100)	0%
Número geral da vigilância sanitária	200(100)	0%

Fonte: Pesquisa direta. *Fa: frequência absoluta. **Fr: frequência relativa

INFORMAÇÕES SOBRE A ESPECIALIDADE MÉDICA E AS CLASSES DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS

Na análise da tabela 4 sobre a especialidade médica, observou-se que 57% das notificações apresentavam esse item e que desses, o maior número de prescrições foi de psiquiatria 20%, seguidos por clínico geral 17,2%% e neurologista 7,7%, mas também se verificou a presença de homeopatas, ginecologistas, otorrinolaringologistas, endocrinologista, entre outros. Considerando a classe de medicamentos, a mais prescrita foi de anticonvulsivantes (42,8%) e neuroepiléticos (21,9%), sendo o medicamento Haloperidol o mais prescrito com 12,56%, Fenobarbital 16, 51% e o Clonazepam com 11,13%.

Tabela 4 – Distribuição das porcentagens sobre a especialidade médica e classe de medicamentos, analisadas em uma unidade de saúde no município de Jequié/BA, entre dezembro de 2013 a maio de 2014

Itens avaliados	Sim Fa*(Fr**%)	Não Fa*(Fr**%)
Especialidades médicas		
Psiquiatra	80 (20)	322(80%)
Neurologista	31 (7,7)	371(92,2%)
Clínico Geral	69 (17,2)	333(82,8%)
Classes de medicamentos		
Neuroepiléticos	21,9%	
Anticonvulsivantes	42,8%	
Antidepressivo	7,78%	
Antiparkinsoniano	3,1%	
Antipsicótico	4,2%	
Antihipertensivo	0,35%	

Fonte: Pesquisa direta. *Fa: frequência absoluta. **Fr: frequência relativa

DISCUSSÃO

Avaliar a completude e os indicadores de prescrições em unidades de saúde é útil na melhoria do processo de prescrição, dispensação e tratamento. Estudos mostram que os erros de medicação mais frequentes ocorrem no processo de prescrição (72%), seguidos pela administração (15%), dispensação (7%) e transcrição (6%)^(7,8). A incompletude nas prescrições como observado nesta pesquisa, pode interferir na comunicação entre os profissionais, podendo levar a erros de medicação, assim como impedir a eficiência do trabalho de dispensação dos medicamentos, colocando em risco a qualidade da assistência farmacêutica e o tratamento do paciente. Os resultados obtidos nos itens avaliados neste estudo indicam uma deficiência no preenchimento de dados na prescrição e dispensação de medicamentos, demonstrando a falta de adesão dos profissionais para seguirem as legislações vigentes quanto à prescrição e dispensação, o que pode interferir na segurança do paciente no tratamento medicamentoso.

ITENS DE PREENCHIMENTO DO EMITENTE E CABEÇALHO NAS PRESCRIÇÕES MÉDICAS E NA NOTIFICAÇÃO DE RECEITA

Nesse estudo foram observadas que dentre os itens de preenchimento obrigatório nas receitas de controle especial e notificações de receita B, o que chama mais atenção é a ausência do endereço do paciente, das instruções complementares e da especialidade médica. Estudos, como o de Camargo et al., (2005) em Salto SP, também detectaram ausência do endereço do paciente em 90% dos documentos analisados. Ainda que não sejam observadas repercussões clínicas diretas, a ausência do endereço pode comprometer a possibilidade de contato entre o prescritor e paciente, em situações pós-dispensação em que isso se faça necessário⁽⁹⁾. Adicionalmente, as instruções complementares raramente apareceram nas notificações e receitas, sendo esse um dado relevante, pois são informações sobre o uso do medicamento que são omitidas ao paciente, podendo comprometer o tratamento, refletindo na baixa qualidade da dispensação⁽¹⁰⁾.

ITENS REFERENTES ÀS INFORMAÇÕES SOBRE O MEDICAMENTO, DISPENSAÇÃO E INDICADORES DE PRESCRIÇÃO

A data da prescrição, dispensação e duração do tratamento, conforme verificado na tabela 1 e 2 foram os dados com maior ausência de informações das prescrições e notificações analisadas. Em um estudo realizado por Silvério e Leite (2010), e Azevedo et al. (2011), na análise quanto à ausência de informações necessárias para a dispensação correta dos medicamentos, quase todos os receituários analisados não continham informações quanto à forma farmacêutica, concentração, dose, intervalo das doses, duração do tratamento e via de administração, esses dados ratificam a frequente ausência de informações, comprovada também no estudo. A duração do tratamento é um item indispensável nas prescrições, pois evita, que os medicamentos possam ser consumidos continuamente sem indicação. Quando ambulatorial, a prescrição de medicamentos de uso crônico deverá indicar a duração do tratamento, pois é necessário estabelecer um prazo para que o paciente seja reavaliado pelo médico. A omissão da duração do tratamento pode ser justificada pela dificuldade de realização de consultas pelos pacientes^(11,12). Referente à data de prescrição, Arruda et al. (2012) e Souza et al. (2014) encontraram ausência da data de prescrição em 74% e 28,5% das prescrições avaliadas, número superior ao encontrado neste estudo. Nesse contexto, a ausência da data na prescrição na notificação da receita é um item indispensável, pois impede que o profissional dispensador conheça a validade da prescrição, podendo comprometer a orientação farmacêutica, como também a avaliação da duração do tratamento, e o uso racional do medicamento^(13, 14). Assim como a data de prescrição a da dispensação também é importante, pois toda a prescrição tem uma

validade legal e demonstra que a prescrição realmente foi dispensada dentro do prazo de validade, além de deixar explícita a data em que o medicamento foi dispensado ao paciente para início do tratamento. De acordo com Souza et al. (2014), todas as notificações e receitas aviadas no período em estudo foram dispensadas dentro do prazo de validade legal, contudo os resultados desta pesquisa demonstraram que a data da dispensação esteve ausente em algumas notificações e prescrições⁽¹⁴⁾.

Outro dado relevante no estudo foi a forma farmacêutica, dosagem ou concentração presente nas notificações e receitas de controle especial (branca), em duas vias respectivamente, sendo que a mais prescrita foram comprimidos, fato que demonstra a preferência pelos médicos em indicar formas farmacêuticas convencionais pelo fato de serem mais práticas e confortáveis na administração, conforme verificado no presente trabalho e nos de Frohlich & Mengue (2011) e Souza (2012)^(15,16). Houve também ausência de informações referente ao número do lote do medicamento, no entanto, o resultado foi inferior ao encontrado por Souza et al. (2014) que cita a ausência em 99,4% das prescrições dispensadas⁽¹⁴⁾. Esse registro é necessário para que o farmacêutico realize o registro do medicamento e controle do estoque no sistema nacional de gerenciamento de produtos controlados (SNGPC). Esse sistema possibilita o processo de fiscalização, rastreamento, e coleta de dados em relação à produção, comércio e uso de drogas ou substâncias sujeitas a controle especial⁽¹⁷⁾.

A utilização da nomenclatura oficial foi inferior a encontrada em um estudo Nacional, e está acima de um estudo realizado com a prescrição de sibutramina em uma farmácia comunitária em Jequié/BA^(18,14). Ainda que a porcentagem de medicamentos prescritos por nome genérico, no presente estudo seja semelhante a algumas pesquisas já citadas, destaca-se o fato do resultado ter sido relativamente baixo, o que demonstra o descumprimento da legislação vigente (OMS 1994, Lei dos medicamentos genéricos), que preconiza que 100 % das prescrições oriundas do Sistema Único de Saúde (SUS) devem ser feitas pelo nome genérico. A não adesão à DCB ou na falta a DCI pode comprometer o acesso aos medicamentos, pois o paciente fica sem a opção da escolha de um medicamento mais barato e de mesma segurança, qualidade e eficácia, há, portanto, a necessidade de conscientização e adequação as legislações por parte dos profissionais da saúde^(5,19).

Assim como a adesão a DCB a OMS também recomenda que 100% das prescrições sejam realizadas a partir da lista de medicamentos essenciais. Colombo et al. (2004) e Santos (2004) obtiveram resultados semelhantes a essa pesquisa em relação à adesão a RENAME e REMUME^(6,20). Esperava-se um resultado de 100%, pois a pesquisa foi feita numa unidade de saúde, portanto no âmbito do SUS, o que demonstra uma resistência dos prescritores em seguir as listas oficiais. A adoção de uma Relação de Medicamentos Essenciais tem por objetivo assegurar o acesso da população aos medicamentos essenciais e promover o uso racional, além de ser um meio fundamental para orientar a padronização, quer da prescrição, quer do abastecimento de medicamentos, conforme estabelecido pela política nacional de medicamentos, (PNM).

Também se avaliou a quantidade de medicamentos por prescrição conforme recomenda a OMS, que considera 1,3 a 2,2 medicamentos por prescrição, um resultado sem tendência a polimedicação⁽⁵⁾. Os resultados encontrados demonstram que não há polimedicação, conforme estudo realizado por Oliveira et al. (2015) nas prescrições avaliadas também houve o predomínio de um único fármaco por receita aviada, portanto, de acordo com as recomendações a OMS⁽²¹⁾.

INFORMAÇÕES SOBRE A ESPECIALIDADE MÉDICA E A CLASSE DE MEDICAMENTOS

Nas prescrições analisadas, as receitas de controle especial e as notificações foram prescritas mais por médicos psiquiatras e por clínicos gerais. Isso se justifica pela presença de um especialista na unidade de saúde e por se tratar também de prescrição de medicamentos utilizados para tratamentos psiquiátricos e neurológicos. Com relação à classe farmacêutica, os neuroepiléticos e os anticonvulsivantes foram os mais prescritos, destacando se Haloperidol, clonazepam e fenobarbital.

Analisando os resultados obtidos nessa pesquisa, é indiscutível a importância de prescrições completas e legíveis, pois ela tem papel ímpar na prevenção de erros de medicação, minimizando as chances de erros no processo de prescrição e dispensação,

garantindo um tratamento efetivo, seguro, racional e resultados satisfatórios para o paciente. Diante da possibilidade de prevenção dos erros de medicação, torna-se relevante identificar a natureza e determinantes dos erros, como forma de dirigir ações para a prevenção.

CONCLUSÃO

Foi possível avaliar os erros de prescrição e dispensação em receitas de controle especial e notificações de receita B na unidade básica de saúde de um município na Bahia. Pudemos observar que os dados obtidos neste estudo demonstram a incompletude em alguns requisitos de preenchimento obrigatórios para a prescrição e dispensação de medicamentos sob controle especial. Dessa forma, constata-se ainda que há uma necessidade urgente dos profissionais de saúde em aderirem e seguirem as legislações vigentes quanto à prescrição e dispensação, assim como entender a prescrição como um documento terapêutico, efetivo para assegurar o uso racional do medicamento, prevenindo erros de medicação. A avaliação dos indicadores de prescrição neste aspecto é fundamental, pois é considerada uma ferramenta estratégica para monitoramento e avaliação das condições de saúde e da qualidade dos serviços prestados para população. Assim, faz-se necessário que tais indicadores sejam divulgados entre profissionais de saúde principalmente na Atenção Primária, para que cada vez mais os programas no âmbito do Sistema Único de Saúde sejam aperfeiçoados.

REFERÊNCIAS

1. Pereira LRL, Freitas O. A evolução da atenção farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Rev. Bras. Cienc. Farm* 2008; 44(4): 601-612.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria ANVISA nº 344 de 12 de maio de 1998. *Diário Oficial da União, Brasília* 19 de maio de 1998b.
3. Edwards L, Roden DM. Princípios da elaboração da prescrição e seu cumprimento pelo paciente. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2005. 429-1437p.
4. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 44 de 30 de outubro de 2009. Dispõe sobre a relação de produtos permitidos para dispensação e comercialização em farmácias e drogarias.
5. Organização Mundial de Saúde (OMS). Como investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud. Indicadores seleccionados del uso de medicamentos(DAP. 93.1): OMS, 1993. 87p.
6. Colombo D, Helena ETS, Agostinho ACMG, Didjurgett JSMA. Padrão de prescrição de medicamentos nas Unidades de Programa Saúde da Família de Blumenau. *Rev. Bras. Ciênc. Farm. [Internet]*. 2004;40(4): 549-58.
7. NériEDR, Gadêlha PGC, Maia SG, Pereira AGS, Almeida PC, Rodrigues CRM, Portela MP, Fonteles MMF. Erros de prescrição de medicamentos em um hospital brasileiro. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2012;57 (3):306-314.
8. Winterstein AG, Thomas E, Rosenberg EI, Hatton RC, Gonzalez RR, Kanjanarat P. Nature and causes of clinically significant medication errors in a tertiary care hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61 (18): 1908-1916.
9. Camargo MDF, Lopes AM, Monteiro, MI, Lopes LC. Avaliação da adesão às normas da portaria 344/98 SVS/MS utilizando notificações e receitas oriundas da cidade de Salto/SP. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2005; 26(2):131-7
10. ArraisPSD, Barreto ML, Coelho HLL. Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2007; 23(4):927-937

11. Silvério MS, Leite ICG. Qualidade das prescrições em município de Minas Gerais: Uma abordagem farmcoepidemiológica. *Rev.Assoc. Med. Bras.* 2010; 56(6):675-680.
12. Azevedo LS, Pereira LJ, Zangerônimo MG, Sousa RV, Murgas LDS, Marques LS, Castelo PM, Pereira CV. Avaliação da adequação legal de receitas e notificações de receita de medicamentos sujeitos a controle especial dos setores públicos e privados. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2011;32(3):401-41
13. Arruda EL, Morais HLMN, Partata A. Avaliação das informações contidas em receitas e Notificações de receitas atendidas na farmácia do CAPS II Araguaína-TO. *Revista Científica do ITPAC.* 2012; 5(2).
14. Souza, SS. Sibutramina: perfil de consumo, falhas e incompletude na prescrição e dispensação em uma farmácia comunitária no município de Jequié –BA. [Trabalho de conclusão de curso]. Jequié: Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia; 2014.
15. FröhlichSE, Mengue SS. Os indicadores de qualidade da prescrição de medicamentos da Organização Mundial da Saúde ainda são válidos? *Ciênc. Saúde Coletiva.* 2011; 16(4):2289-96
16. Souza JM, Vinholes ER, Trauthman SC, Galato D. Avaliação dos indicadores de prescrição e da demanda atendida de medicamentos no Sistema Único de Saúde de um município do Sul do Estado de Santa Catarina. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2012;33(1):107-113
17. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 22, de 29 de abril de 2014. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC, revoga a Resolução de Diretoria Colegiada nº 27, de 30 de março de 2007, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília*, 30 abr. 14
18. Emmerick ICM, Luiza VL, Pepe VLE. Pharmaceutical services evaluation in Brazil: broadening the results of a WHO methodology. *Ciênc.saúdecoletiva.* 2009;14(4):1297-1306.
19. Brasil, Ministério da Saúde. Lei n. 5.991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências.
20. Santos V, Nitrini SMOO. Indicadores do uso de medicamentos prescritos e de assistência ao paciente de serviços de saúde. *Revista de Saúde Pública.* 2004; 38(6):819-826
21. Oliveira, AA, LimaRA, Martins RC. Análise da qualidade das prescrições médicas do hospital público em Mirante da Serra/RO atendidas em uma farmácia comunitária. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente.* 2015; 6(1): 38-47.

Apoio Fundação de Amparo a Pesquisa da Bahia. Relatório de Pesquisa.

Apoio: Fapesb



FF
FACULDADE DE
FARMÁCIA