

Infarma

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

ISSN 0104-0219

RISCO DE INTERAÇÕES DE BENZODIAZEPÍNICOS COM OUTROS FÁRMACOS

Francislainy Libório Neves; Ricardo Lima Garcia
Maria Aparecida Martins Corrêa; Guilherme Teixeira Azeredo Martins

TOXICIDADE DA SITAGLIPTINA: MUITO ALÉM DAS INCRETINAS

Paulo Roque Obrelí Neto; Roberto Barbosa Bazotte

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE INIBIDOR DE α -AMILASE (FASE OLAMINA) COMERCIAL E FARINHA DE FEIJÕES BRANCO, PRETO E CARIOCA

Luciana Lopes Silva Pereira; Custódio Donizete dos Santos
Angelita Duarte Corrêa; Raimundo Vicente de Sousa

ESTUDO DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS NA ESTABILIDADE DE EMULSÕES COSMÉTICAS

Sheila Nara Castoldi Diavão; Katiane Cella Gabriel

ERROS DE MEDICAÇÃO: ASPECTOS CONCEITUAIS E TEÓRICOS

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

AValiação DA GASTRORESISTÊNCIA DE CÁPSULAS MANIPULADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS NO MUNICÍPIO DE VOTUPORANGA, SP

Bruno Trazzi Agostinho; Gisele Agostinho Domingues

SIGNIFICADO CLÍNICO DO TESTE DE COOMBS DIRETO NA ROTINA PRÉ-TRANSFUSIONAL

Bárbara Aparecida Meira Feitosa; Alexandre Gomes Vizzoni

AValiação DA CERTIFICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO FORNECIDA PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA

Marília Paula Rocha Tavares; José Carlos Valença Correa

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS TÉCNICAS DE FIBRINOGENIO DOSADO BCT ANALYSER (DAE BEHRING) E DERIVADO ACL 200 (INSTRUMENTATION LABORATORY)

Paulo Henrique da Silva; Silvia Aparecida Ramos; Vania Roveda

ANÁLISE DA QUALIDADE DAS PRESCRIÇÕES MÉDICAS DE HOSPITAL PÚBLICO EM SÃO LUÍS-MA ATENDIDAS NUMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Susana Maria Lima Viana; Andréia Fontinele



**Conselho
Federal de
Farmácia**

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

COORDENAÇÃO

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

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

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

Informações gerais

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

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

PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

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

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

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

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

• Livros e outras monografias

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

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

• Capítulos de livros

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

• Teses e dissertações

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

• Artigos de periódicos

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

Exemplo:

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

• Trabalho de congresso ou similar (publicado)

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

• Manuais

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

• Citações da Internet

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm. Acesso em: 11 jan. 2004.

www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm. Acesso em: 11 jan. 2004.

• Citação no texto

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

• Anexos e/ou apêndices

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto.

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

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

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

RESPONSABILIDADE

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

RISCO DE INTERAÇÕES DE BENZODIAZEPÍNICOS COM OUTROS FÁRMACOS

FRANCSLAINY LIBÓRIO NEVES¹
RICARDO LIMA GARCIA²
MARIA APARECIDA MARTINS CORRÊA³
GUILHERME TEIXEIRA AZEREDO MARTINS⁴

1. Discente, Curso de Farmácia da Universidade Iguazu, Campus V, Itaperuna, RJ.
2. Discente, Curso de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.
3. Farmacêutica-bioquímica, Docente das disciplinas de Atenção Farmacêutica, Saúde Pública e Epidemiologia, Universidade Iguazu, Itaperuna, RJ.
4. Mestre em Educação e Tecnologia, Universidade Católica de Petrópolis, Engenheiro Eletricista, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Autor responsável: F.L.Neves. E-mail: franliborio@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A ingestão concomitante de medicamentos, o consumo de alimentos ou fatores intrínsecos relacionados ao paciente podem representar possíveis causas de interações entre fármacos. Embora em alguns casos, os resultados dessas combinações sejam benéficos, mais frequentemente as interações são indesejáveis e prejudiciais ao indivíduo.

As interações medicamentosas entre fármacos podem representar um perigo constante no dia-a-dia hospitalar, o que aumenta muito a importância de um acompanhamento rígido da terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Coleta e análise de dados das prescrições médicas oriundas de prontuários dos pacientes internados em um hospital geral da cidade de Itaperuna, RJ, com o objetivo de identificar riscos de interações de benzodiazepínicos com outros fármacos. Foi realizada revisão manual dos prontuários de todos os pacientes de ambos os sexos e faixa etária que ficaram internados no hospital durante o período de julho 2007 a abril de 2008. Todas as possíveis interações foram chegadas e classificadas quanto a severidade de acordo com a base de dados Micromedex.

RESULTADOS

Foram analisadas 2305 prescrições, sendo que, em 775 prescrições haviam risco de interações medicamentosas, perfazendo uma média de 1,53 riscos de interação por prescrição.

Tabela 1. Interações Medicamentosas mais freqüentes encontradas.

Interações Medicamentosas	n	%	Severidade
Diazepam + Codeína	33	3,22	maior
Diazepam + Cimetidina	334	32,59	menor
Diazepam + Meperidina	21	2,05	maior
Diazepam+ Omeprazol	57	5,56	menor
Diazepam + Tramadol	21	2,05	maior
Bromazepam + Digoxina	11	1,07	moderada
Clonazepam + Codeína	20	1,95	maior
Clonazepam + Risperidona	15	1,46	maior
Clonazepam + Fluoxetina	12	1,17	maior
Clonazepam + Paroxetina	22	2,15	maior
Bromazepam + Codeína	57	5,56	maior
Lorazepam + Codeína	87	8,49	maior
Lorazepam + Morfina	57	5,56	maior
Alprazolam + Codeína	15	1,46	maior
TOTAL	762	74,34	

Dentre as interações detectadas as que apresentaram maior frequência foram: diazepam + codeína n= 33 (3,22%), diazepam + cimetidina n = 334 (32,59%), diazepam + meperidina n= 21 (2,05%), diazepam + omeprazol n= 57 (5,56%), diazepam + tramadol n= 21(2,05%), bromazepam + digoxina n= 11(1,07%), clonazepam + codeína n= 20 (1,95%), clonazepam + risperidona n= 15(1,46%), clonazepam + fluoxetina n= 12 (1,17%), clonazepam + paroxetina n= 22 (2,15%), bromazepam + codeína n= 57 (5,56%), lorazepam + codeína n= 87 (8,49%), lorazepam + morfi-

na n= 57 (5,56%), alprazolam + codeína n= 15 (1,46%). Outras associações foram constatadas porém apresentaram menor relevância em virtude de sua menor freqüência. Totalizando 263 riscos de interações medicamentosas.

Os dados apresentados revelam que no total de 1025 risco de interações medicamentosas que foram encontradas de acordo com o grau de severidade 449 (43,8%) são consideradas maiores, 563 (54,9%) menores e 13 (,8%) moderadas.

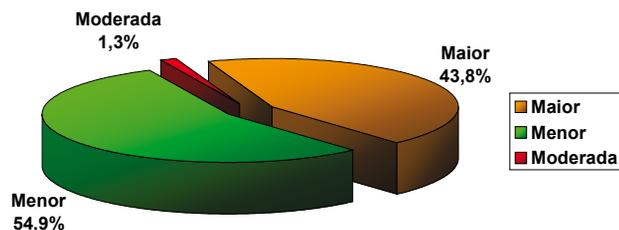


Figura 1. Percentual de interações medicamentosas que foram chegadas e classificadas quanto a severidade de acordo com a base de dados Micromedex (Julho 2007 – Abril 2008).

A partir dos resultados obtidos, pode-se verificar um número significativo da ocorrência de interações em pacientes hospitalizados recebendo benzodiazepínicos em associações com outros fármacos o que poderia estar afetando a eficácia terapêutica, e influenciando na evolução do tratamento médico, reafirmando assim uma maior interação entre os profissionais de saúde.

CONCLUSÕES

O uso dos Benzodiazepínicos diante dos quadros patológicos apresentados pelos pacientes justifica certas associações com opióides dentre outros fármacos. Deve ser avaliado o risco-benefício do uso dessas drogas associadas com risco de interações.

É de suma importância que estas associações sejam monitoradas por uma equipe multidisciplinar, através de ferramentas como programas informatizados e monitoramento farmacoterapêutico dos pacientes com auxílio de um farmacêutico, para minimizar o risco dessas interações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FILHO A.A.; CAMPOLINA D.; DIAS M.B.; Toxicologia na Prática Clínica. Belo Horizonte-MG: Editora Folium; 2001; Cap. 12; 101-104.
2. GREENBLATT D.J; MOLTKE LL, HARMATZ J.S; SHADER I.S; Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 15:19-27.
3. KATZUNG B.G.; Farmacologia Básica e Clínica.10ª ed. São Paulo-SP: McGraw- Hill; 2007; Cap. 22; 309-322.
4. Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006;
5. DENT, L.A.; ORROCK, M.W. – Warfarin-fluoxetine and Diazepam-fluoxetine Interaction. *Pharmacotherapy* 17: 170-2, 1997.

TOXICIDADE DA SITAGLIPTINA: MUITO ALÉM DAS INCRETINAS

PAULO ROQUE OBRELI NETO¹
ROBERTO BARBOSA BAZOTTE²

1. Farmacêutico, Docente do curso de Farmácia das Faculdades Integradas de Ourinhos – FIO-SP, Ourinhos, São Paulo.
2. Farmacêutico, Professor Titular do Departamento de Farmácia e Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá-UEM, Maringá, PR.

Autor responsável: P.R.Obreli Neto. E-mail: paulorobreli@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Novos medicamentos antidiabéticos são bem vindos ao arsenal terapêutico existente. Entretanto, aqueles desenvolvidos recentemente são geralmente menos potentes, e oferecem uma menor efetividade na redução da glicemia, do que as três classes mais antigas (insulina, sulfoniluréias e biguanidas). Além disso, novos agentes são mais dispendiosos e associados a efeitos adversos (alguns já apresentados pelas drogas mais antigas e outros novos) (NATHAN, 2007).

A sitagliptina, um novo agente no tratamento do DMT2, promove um aumento na atividade das incretinas GIP e GLP-1, através da inibição da enzima DPP-4; a qual é responsável pela rápida clivagem destas incretinas (MEST & MENTLEIN, 2005). Estas incretinas secretadas no intestino em resposta ao alimento ativam receptores de GIP e GLP-1 promovendo aumento na síntese e secreção de insulina dependente de glicose nas células β e inibição da secreção de glucagon nas células α (ZERILLI, 2007).

Apesar da sitagliptina aparentar ser relativamente segura, não causando nenhum aumento em efeitos adversos graves, os dados dos testes realizados refletem apenas um número limitado de pacientes durante pequeno espaço de tempo (NATHAN, 2007). A maioria dos estudos enfocam apenas reações adversas já apresentadas por outros antidiabéticos orais, como hipoglicemia, diarreia, desconforto abdominal; não explorando possíveis reações adversas ocasionadas pelo seu mecanismo de ação ou de causas idiossincráticas.

Além disso, como a DPP-4 também se encontra presente como proteína de membrana celular amplamente expressa em muitas células, incluindo linfócitos. Este aspecto tem gerado preocupações à respeito dos efeitos em longo prazo causados pelo uso dos inibidores da DPP-4, principalmente no sistema imunológico (AMORI et al., 2007).

Assim, é de extrema importância a realização de testes e acompanhamento de um número maior e mais variado de pacientes (indivíduos com problemas renais, hepáticos, cardíacos e respiratórios e imunológicos) durante longos períodos; bem como a avaliação de interações medicamentosas nestes casos.

Dentro deste contexto, este trabalho visa relatar problemas relacionados a medicamentos possivelmente atribuíveis à sitagliptina.

Reações adversas

Hipoglicemia

A hipoglicemia não é uma grande preocupação no tratamento com sitagliptina, uma vez que seu efeito na diminuição da glicemia é glicose dependente, ou seja, o paciente necessita ingerir uma refeição para que as incretinas sejam liberadas e a ação inibitória da DPP-4 possa ser desempenhada (HERMAN et al., 2006). A sitagliptina apresenta uma incidência menor de hipoglicemia quando comparada agentes estimuladores da secreção de insulina como as sulfoniluréias; sendo a glipizida a droga utilizada nestes estudos comparativos (SCOTT et al., 2007; NAUCK et al., 2007).

Tabela 1. Frequência da ocorrência de hipoglicemia em pacientes com DMT2 tratados com sitagliptina e Glipizida

Estudo	Duração	Sitagliptina					Glipizida
		5mg dia	12,5mg dia	25mg dia	50mg dia	100mg dia	
SCOTT et al. (2007)	12 semanas	0%	4,06%	4,06%	1,64%	---	17,07%*
NAUCK et al. (2007)	1 ano	–	–	–	–	5,00%	32,00%**

* Dose inicial de 5 mg dia ajustada até 20 mg conforme necessidade do paciente.

** Dose média de 10,3 mg por dia, podendo ser ajustada até 20 mg conforme necessidade do paciente.

O desenvolvimento de estudos comparativos com outras sulfoniluréias e as metiglinidas seria importante para caracterizar a sitagliptina como a droga administrada por via oral que estimula a secreção de insulina que apresenta melhor segurança em relação à ocorrência de hipoglicemia.

Distúrbios gastrointestinais

A sitagliptina auxilia o papel fisiológico do GLP-1 elevando a proporção de sua forma ativa, sem promover aumento da quantidade das incretinas além de sua faixa fisiológica. Assim, efeitos gastrointestinais observados com a administração de análogos de GLP-1 são menos observados com a sitagliptina (MEST & MENTLEIN, 2005). Além disso, doses de sitagliptina inferiores a 200 mg por dia demonstraram serem bem toleradas quanto aos efeitos gastrointestinais, sendo eles diarreia, náusea e vômito (HERMAN et al., 2006; RAZ et al., 2006; ASCHNER et al., 2006; CHARBONNEL et al., 2006; NONAKA et al., 2008; CHAN et al., 2008).

Infecções do trato respiratório superior e nasofaringite

A enzima DPP-4 causa a degradação de peptídeos comumente envolvidos na fisiopatologia da rinosinusite e asma, devendo desempenhar um papel crucial na inflamação neurogênica das vias aéreas (GROUZMANN et al., 2002). Sendo que a atividade enzimática da DPP-4 encontrada na biópsia do tecido nasal de pacientes com rinosinusite crônica foi inversamente correlacionada com a densidade de células inflamatórias na mucosa nasal, e a atividade da DPP-4 aumentou quando a sinusite crônica foi tratada (GROUZMANN et al., 2002). Além do fato de que em porcos a administração de DPP-4 recombinante atenuou consideravelmente o efeito pró-inflamatório da histamina e da capsaicina (GROUZMANN et al., 2002).

Infecções do trato respiratório superior e nasofaringite figuram como reações adversas da sitagliptina que apresentam incidência relativamente maior do que o grupo placebo nos estudos clínicos realizados (RAZ et al., 2006; CHARBONNEL et al., 2006). Estes dados reforçam a

Tabela 2. Frequência da ocorrência de distúrbios gastrointestinais em pacientes com DMT2 tratados com sitagliptina e placebo.

Estudo	Duração	Sitagliptina		
		100 mg dia	200 mg dia	Placebo
NONAKA et al. (2008)	12 semanas	21,3%	–	17,1%
RAZ et al. (2006)	18 semanas	12,2%	9,2%	14,5%
ASCHNER et al. (2006)	24 semanas	16,4%	16,4%	11,5%
CHARBONNEL et al. (2006)	24 semanas	11,9%	–	10,5%
CHAN et al. (2008)	54 semanas	33,8%*	–	42,3%**

* Para atingir a concentração plasmática de pacientes normais tratados com sitagliptina 100 mg/dia, pacientes com insuficiência renal moderada e severa receberam 50 mg/dia e 25 mg/dia, respectivamente.

** Para manter a duração do estudo, pacientes tratados com placebo foram remanejados para glipizida (inicialmente com 5 mg/dia até 10 mg/dia) a partir da 12ª semana do estudo.

hipótese do envolvimento da enzima DPP-4 na inflamação neurogênica das vias aéreas, uma vez que a sua inibição pela sitagliptina aumentou consideravelmente a incidência de infecções do trato respiratório superior e nasofaringite. Porém nos dados referentes à segurança, a frequência das infecções do trato respiratório superior e nasofaringite não são analisadas individualmente como ocorre com a hipoglicemia e distúrbios gastrointestinais, mas sim enquadrada nas reações adversas gerais. O desenvolvimento de estudos clínicos do uso da sitagliptina em pacientes com rinosinusite e asma é algo essencial para um melhor conhecimento do perfil de segurança deste fármaco.

Cefaléia

A sitagliptina promove uma pequena elevação na incidência de cefaléia, não sendo aparentemente correlacionada com quadros de hipoglicemia (AMORI et al., 2007).

A cefaléia consiste num dos principais sintomas da sinusite crônica, podendo assim, ser uma consequência das infecções do trato respiratório superior e nasofaringite causadas pela sitagliptina. Porém nenhum estudo foi realizado ainda para verificar esta correlação (GROUZMANN et al., 2007).

Até o entendimento do processo de cefaléia ocasionado durante o tratamento com sitagliptina, seria prudente a realização de um monitoramento minucioso do seu uso em pacientes com cefaléia, rinosinusite e asma.

Infecções do trato urinário

Pacientes tratados com sitagliptina apresentam uma incidência ligeiramente maior de infecções do trato urinário (ITU) em relação ao grupo placebo (ASCHNER et al., 2006; CHARBONNEL et al., 2006).

Embora o risco relativo seja pequeno, sua implicação na prática clínica é relevante devido ao grande número de pacientes com DM2, os quais são mais suscetíveis em desenvolver ITU e suas complicações; incluindo morte por uroseps (AMORI et al., 2007). Assim, o seu uso em pacientes com histórico de ITU recorrentes deve ser feito com cautela e monitoramento minucioso.

Rabdomiólise e falência renal

Existe o relato de um homem de 76 anos com insuficiência renal crônica e fazendo uso de sinvastatina que desenvolveu rabdomiólise e falência renal após iniciar tratamento com sitagliptina em doses acima do indicado para sua condição renal (KAO et al., 2008).

A excreção em humanos da sitagliptina é realizada através de secreção ativa e filtração glomerular, ocorrendo

aumento de sua concentração plasmática com a diminuição do clearance de creatinina (CHAN et al., 2008).

Consequentemente o uso de doses elevadas de sitagliptina em pacientes com doença renal proporciona prolongamento e elevação dos níveis de sitagliptina resultando em diminuição da função renal e desenvolvimento de rabdomiólise pelo aumento dos níveis séricos de sinvastatina (KAO et al., 2008).

Este aspecto ressalta a necessidade de adequação da dose de sitagliptina de acordo com o clearance de creatinina do indivíduo.

Tabela 3. Ajuste da dosagem de sitagliptina em pacientes com doença renal moderada, severa e em estágio final

Moderada (50 mg/dia)	Severa e estágio final (25 mg/dia)
CICr ≥ 30 até < 50 mL/min	CICr < 30 mL/min
Níveis séricos de Cr [mg/dL]	Níveis séricos de Cr [mg/dL]
Homem: $> 1,7 \leq 3,0$;	Homem: $> 3,0$;
Mulher: $> 1,5 \leq 2,5$	Mulher: $> 2,5$ ou em diálise

Fonte: FDA, 2008

Assim, é extremamente importante o desenvolvimento de estudos de longa duração do uso da sitagliptina em pacientes com problemas renais, principalmente aqueles em prática da polifarmácia.

Reações alérgicas e de hipersensibilidade

Existem relatos de reações alérgicas e de hipersensibilidade em pacientes tratados com sitagliptina como anafilaxia, angioedema, e condições de pele esfoliativa incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (FDA, 2008).

Geralmente ocorrem dentro dos três primeiros meses depois do início do tratamento com sitagliptina (FDA, 2008). Sendo extremamente importante a notificação destes eventos para uma melhor previsão da frequência de ocorrência destes.

Interações Medicamentosas

Nos estudos clínicos, a sitagliptina não alterou significativamente os parâmetros farmacocinéticos da metformina, gliburida, sinvastatina, rosiglitazona, varfarina e anticoncepcionais orais, fornecendo evidências *in vivo* de baixa propensão a causar interações medicamentosas com substratos das isoformas CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C9 da enzima citocromo P-450 e do transportador orgânico catiônico (TOC) (BERGMAN et al., 2006; HERMAN et al., 2006; MISTRY et al., 2007; MISTRY et al., 2008).

Em estudos pré-clínicos a sitagliptina demonstrou ser um substrato para a glicoproteína P (Pgp). A co-administração de 100 mg/dia de sitagliptina com uma dose única de 600 mg de ciclosporina, um inibidor da Pgp, não alterou significativamente os parâmetros farmacocinéticos em indivíduos saudáveis (KRISHNA et al., 2007).

O uso concomitante de sitagliptina (100 e 200 mg/dia) e digoxina (0,25 mg/dia) parece ser farmacocineticamente irrelevante, embora promova um aumento na área sobre a curva (AUC) da concentração plasmática pelo tempo da digoxina e também um ligeiro aumento na fração de digoxina excretada na urina (MILLER et al., 2006).

Porém, a maioria destes estudos foi realizado em pessoas saudáveis, em pequeno espaço de tempo, avaliando a interação da sitagliptina com apenas mais uma outra droga e sem abordar interações farmacodinâmicas. Assim, a associação da sitagliptina com as demais drogas em diabéticos tipo 2 durante longo período, principalmente nos casos de polifarmácia, devem ser monitorados cuidadosamente.

Possíveis Alterações Fisiológicas Resultantes da Inibição da DPP-4

A DPP-4 também exerce a função de protease de superfície da célula pertencente à família das prolil oligopeptidases, juntamente com a prolina dipeptidase de célula quiescente (QPP), proteína ativadora de fibroblasto, DPP-4β, DPP-6, DPP-8 e DPP-9. Ela é responsável pela remoção seletiva do dipeptídeo N-terminal de peptídeos com alanina ou prolina na segunda posição (YARON

& NAIDER, 1993; ROSENBLUM & KOZARICH, 2003; BUSEK et al., 2004). A perda de um dipeptídeo N-terminal pode resultar na ativação, inativação ou na modulação da atividade deste peptídeo (DURINX et al., 2000).

Pacientes utilizando inibidores da DPP-4 passam a maior parte do dia com esta enzima totalmente ou parcialmente inibida (AHRÉN et al., 2004). Esta inibição total ou parcial da DPP-4 levanta uma série de questões sobre a toxicidade da sitagliptina, uma vez que esta enzima não está envolvida apenas na degradação do GIP e do GLP-1, mas numa série de outros processos metabólicos. Sendo amplamente expressa em vários tecidos como intestino, fígado, pulmão, rins, linfócitos e endotélio capilar (MENTLEIN, 1999; De MEESTER et al., 2000).

A interferência da inibição da DPP-4 em outros processos, além da homeostase da glicose, já podem ser percebidas com o aumento do risco relativo para todas as causas de infecções (nasofaringite, sinusite, infecções do trato respiratório superior, infecções urinárias e infecções virais) nos pacientes em uso dos inibidores da DPP-4 (AMORI et al., 2007).

Outro fato que reforça a necessidade de um monitoramento rigoroso no controle dos aspectos de toxicidade da sitagliptina é que a enzima DPP-4 também tem sido proposta como marcador diagnóstico ou prognóstico para vários tumores, neoplasias sanguíneas, desordens inflamatórias, imunológicas e psiconeuroendócrinas, e infecções virais (LAMBEIR, 2003). Uma vez que ainda não são conhecidos os efeitos da inibição seletiva à longo prazo da DPP-4 no controle da função imune, biologia dos transplantes e crescimento celular de cânceres (DANG & MORIMOTO, 2002).

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio que não apresentaram alterações significativas durante o uso concomitante com sitagliptina e enzimas sob as quais as drogas co-administradas atuam como substrato

Estudo	Droga co-administrada	Parâmetros analisados	Enzima
HERMAN et al. (2006)	Metformina	AUC; Cmax; Tmax	TOC
MISTRY et al. (2008)	Gliburida	AUC; Cmax	CYP2C9
BERGMAN et al. (2006)	Sinvastatina	AUC; Cmax; Tmax	CYP3A4
MISTRY et al. (2007)	Rosiglitazona	AUC; Cmax	CYP2C8
WRIGHT et al. (2006)*	Varfarina	AUC; Cmax	CYP2C9
KRISHNA et al. (2007)	Ciclosporina	AUC; Cmax; C24H; CLR; Tmax; t1/2 ap; CICR	Pgp.

AUC, área sobre a curva da concentração plasmática pelo tempo; Cmax, concentração plasmática máxima; C24H, concentração plasmática após 24 horas da ingestão da droga; CLR, clearance renal; CICR, clearance de creatinina; Tmax, tempo em que a droga atinge a concentração plasmática máxima; t1/2 ap, tempo de meia-vida aparente, TOC transportador orgânico catiônico

* Tempo de protombina medido em unidades INR não foi alterado.

Os outros membros da família das prolil oligopeptidases têm função desconhecida, devendo estar envolvidos em pelo menos alguns dos vários processos biológicos que parecem ser regulados pela remoção específica do dipeptídeo N-terminal. Isto leva à preocupação da real especificidade da sitagliptina em inibir somente a enzima DPP-4, sem nenhuma interferência nos outros membros da família das prolil oligopeptidases. Por exemplo, a inibição da DPP-8 e DPP-9 resultou em profunda toxicidade em estudos pré-clínicos (alopecia, trombocitopenia, reticulocitopenia, aumento do tamanho do baço, alterações histopatológicas múltiplas, toxicidade gastrointestinal e mortalidade), podendo também ser responsável pelos efeitos na função imunológica atribuídos à inibição da DPP-4 (LANKAS et al., 2005).

CONCLUSÕES

Os inibidores da DPP-4 são fármacos promissores, principalmente no sentido de nos próximos anos darem origem a outros fármacos mais seletivos. Mas, de momento, com base em outros fármacos antidiabéticos que pareciam promissores, mas, foram retirados do mercado (carbutamida, tolrestat, troglitazona, muraglitazar) seria mais prudente a utilização destes medicamentos apenas associado a rigoroso controle dos aspectos de toxicidade apontados pelos estudos. Uma vez que a enzima DPP-4 desempenha outras funções fisiológicas além da inativação do GIP e do GLP-1, principalmente no sistema imune, sendo ainda desconhecidos os efeitos da inibição crônica desta enzima e das outras pertencentes à família das prolil oligopeptidases.

AGRADECIMENTOS

Aos funcionários do Departamento de Farmácia e Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá, UEM-PR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHRÉN, B.O. et al. Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Reduces Glycemia, Sustains Insulin Levels, and Reduces Glucagon Levels in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* v.89, p.2078-2084, 2004.
- AMORI, R.E.; LAU, J.; PITTAS, A.G. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes. *JAMA.* v.298, p.194-206, 2007.
- ASCHNER, P. et al. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glicemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* v.29, p.2632-2637, 2006.

- BERGMAN, A.J. et al.: Sitagliptin (MK-0431), a selective dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor, does not affect the pharmacokinetics of simvastatin in humans. In: ANNUAL MEETING FOR THE AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 2006, Baltimore. Anais. Cambridge. *Clin Pharmacol Ther.* v.79, p.48-48, 2006.
- BUSEK, P.; MALIK, R.; SEDO, A. Dipeptidyl peptidase IV activity and/or structure homologues (DASH) and their substrates in cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* v.36, p.408-421, 2004.
- CHARBONNEL, B. et al. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Alone. *Diabetes Care.* v.29, p.2638-2643, 2006.
- CHAN, J.C.N. et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* v.10, p.545-555, 2008.
- DANG, N.H.; MORIMOTO, C. CD26: an expanding role in immune regulation and cancer. *Histol Histopathol.* v.17, p.1213-1226, 2002.
- De MEESTER, I. et al. Natural substrates of dipeptidyl peptidase IV. *Adv Exp Med Biol.* v.477, p.67-87, 2000.
- DURINX, C. et al. Molecular characterization of dipeptidyl peptidase activity in serum: soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV is responsible for the release of X-Pro dipeptides. *Eur J Biochem.* v.267, p.5608-5613, 2000.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Highlights of Prescribing Information. Disponível em: http://www.fda.gov/MEDWATCH/safety/2008/Jul_PI/Januvia_PI.pdf. Acesso em: 23 dez. 2008.
- GROUZMANN, E. et al. Loss of dipeptidylpeptidase IV activity in chronic rhinosinusitis contributes to the neurogenic inflammation induced by substance P in the nasal mucosa. *FASEB J.* v.16, p.1132-1134, 2002.
- GROUZMANN, E. et al. Adverse effects of Incretin Therapy for Type 2 Diabetes. *JAMA.* v.298, p.1759-1760, 2007.
- HERMAN, G.A. et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* v.91, p.4612-4619, 2006.
- HERMAN, G.A. et al. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* v.22, p.1939-1947, 2006.
- KAO, D.P.; KOHRT, H.E.; KUGLER, J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. *Diabetic Medicine.* v.25, p.1229-1230, 2008.
- KRISHNA, R. et al. Effect of a Single Cyclosporine Dose on the Single-Dose Pharmacokinetics of Sitagliptin (MK-0431), a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, in Healthy Male Subjects. *J Clin Pharmacol.* v.47, p.165-174, 2007.
- LAMBEIR, A.M. et al. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP-IV. *Crit Rev Clin Lab Sci.* v.40, p.209-294, 2003.

- LANKAS, G.R. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes*. v.54, p.2988-2994, 2005.
- MENTLEIN, R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD 26) – role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept*. v.85, p.9-24, 1999.
- MEST, H.J.; MENTLEIN, R. Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. v.48, p.616-620, 2005.
- MILLER, J.L.; et al.: The effect of MK-0431 on the pharmacokinetics of digoxin after concomitant administration for 10 days in healthy subjects. In: ANNUAL MEETING FOR THE AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 2006, Baltimore. Anais. Cambridge. *Clin Pharmacol Ther*. v.79, p.24-24, 2006.
- MISTRY, G.C. et al. Multiple-dose administration of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the single-dose pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. v.47, p.159-164, 2007.
- MISTRY, G.C. et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the pharmacokinetics of sulphonylurea, glyburide, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. v.66, p.36-42, 2008.
- NATHAN, D.M. Finding new treatments for diabetes—how many, how fast... how good? *N Engl J Med*. v.356, p.437-440, 2007.
- NAUCK, M.A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. v.9, p.194-205, 2007.
- NONAKA, K. et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. v.79, p.291-298, 2008.
- RAZ, I. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. v.49, p.2564-2571, 2006.
- ROSENBLUM, J.S.; KOZARICH, J.W. Proline peptidases: a serine protease subfamily with high potential for drug discovery. *Curr Opin Chem Biol*. v.7, p.496-504, 2003.
- SCOTT, R. et al. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. v.61, p.171-180, 2007.
- WRIGHT, D. et al.: Multiple dose administration of MK-0431 (sitagliptin), an inhibitor of dipeptidyl peptidase-IV, does not meaningfully alter the plasma pharmacokinetics or pharmacodynamics of single doses of warfarin. In: ANNUAL MEETING FOR THE AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 2006, Baltimore. Anais. Cambridge. *Clin Pharmacol Ther*. v.79, p.76-76, 2006.
- YARON, A.; NAIDER, F. Proline-dependent structural and biological properties of peptides and proteins. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. v.28, p.31-81, 1993.
- ZERILLI, T.; PYON, E.Y. Sitagliptin Phosphate: A DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. v.29, p.2614-2634, 2007.

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE INIBIDOR DE α -AMILASE (FASE OLAMINA) COMERCIAL E FARINHA DE FEIJÕES BRANCO, PRETO E CARIOCA

LUCIANA LOPES SILVA PEREIRA¹
CUSTÓDIO DONIZETE DOS SANTOS²
ANGELITA DUARTE CORRÊA²
RAIMUNDO VICENTE DE SOUSA³

1. Farmacêutica-bioquímica, Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras-UFLA, 37.200-000, Caixa Postal 3037, Lavras, MG.
2. Docentes, Departamento de Química-UFLA.
3. Docente, Departamento de Medicina Veterinária-UFLA

Autor responsável: L.L.S.Pereira. E-mail: lucianalsp@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Os fitoterápicos são amplamente utilizados, porém, por não se tratarem de substâncias purificadas, os efeitos do uso destas formulações são desconhecidos. Grande parte dos medicamentos ditos “naturais”, não possui estudos que justifiquem seu uso. Pesquisas cuidadosas são necessárias para verificação da eficácia e segurança.

O inibidor de α -amilase é vendido em farmácia magistral com o nome de faseolamina, extraída do feijão. Os inibidores da enzima α -amilase com efeitos na inibição da digestão e absorção do amido têm sido utilizados na terapêutica como adjuvantes em dietas para perda de peso e efeito hipoglicemiante em pacientes portadores de diabetes mellitus não-insulino dependentes. No entanto o feijão comum possui alguns atributos indesejáveis, tais como: fitatos, fatores flatulentos, compostos fenólicos, inibidores enzimáticos, lectinas e alergênicos, os quais devem ser eliminados para sua efetiva utilização como alimento (Gupta, 1987; Sathe et al., 1984). Os inibidores de proteases, como o inibidor de tripsina, são substâncias de natureza protéica que interferem na atividade de sistemas enzimáticos do trato digestivo. As proteases são enzimas que hidrolisam as ligações peptídicas como primeiro passo para a absorção das proteínas. Esta inibição se traduz, *in vivo*, numa redução da digestão protéica (Partearroyo et al., 1995).

Na década de 1980, suplementos contendo inibidores de α -amilase foram comercializados como “bloqueadores de amido”, para o controle de obesidade e do diabetes mellitus tipo 2. Entretanto, a maior parte daqueles produtos consistia, principalmente, de simples extratos de feijão com baixa atividade anti-amilásica e alto conteúdo de lectina e inibidores de tripsina, potencialmente danosos. Nos Estados Unidos foram comercializados como “starch

blockers” e proibidos pelo *Food and Drugs Administration* (Liener et al., 1984).

O objetivo neste trabalho foi comparar a Faseolamina, comercializada como fitoterápico em farmácias de manipulação com farinhas de feijão (*Phaseolus vulgaris*) cruas, já que o feijão é utilizado como matéria-prima para obtenção da Faseolamina.

MATERIAL E MÉTODOS

As cultivares de feijão (*Phaseolus vulgaris* L.) utilizadas foram Valente (tegumento preto), Pérola (tegumento bege com rajas marrons) e Majestoso (tegumento bege com rajas marrons) fornecidas pelo setor de Genética e Melhoramento de Plantas/Departamento de Biologia da UFLA, MG. O feijão branco foi cultivado em Campo Belo, MG, e adquirido em supermercado local. O produto comercial (faseolamina[®]) foi adquirido em farmácia de manipulação local e obtido de fornecedor de matérias-primas autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Para obtenção das farinhas de feijões, os grãos com casca de cada variedade foram lavados com água destilada, secos em estufa com circulação de ar a 30°C até peso constante, sendo, em seguida, moídos em moinho de facas até obtenção de uma farinha de granulação bem fina, em torno de 60 mesh e acondicionada em frascos hermeticamente fechados, ao abrigo da luz, até as análises. As farinhas de feijões foram preparadas em três repetições.

Composição centesimal das farinhas de feijão e da Faseolamina

Os teores de umidade, proteína bruta (N x 6,25), cinzas e extrato etéreo foram determinados segundo a meto-

dologia descrita pela AOAC (2005). A fibra bruta foi determinada segundo Kamer & Ginkel (1952).

Preparação dos extratos protéicos

As proteínas totais solúveis das farinhas dos feijões e da faseolamina foram extraídas em água na proporção 1:10 m/v. A mistura foi submetida à agitação constante por 1 hora, à temperatura ambiente. Decorrido o tempo, o material foi filtrado em tecido de organza e centrifugado a 10.000xg por 10 min a 4°C. O sobrenadante foi denominado extrato protéico bruto (EB), que foi utilizado como inibidor das enzimas digestivas. O sedimento foi descartado.

Determinação de proteínas solúveis

A 0,2mL dos EB dos feijões e da faseolamina, foram acrescentados 0,2mL de ácido perclórico 1mol.L⁻¹. Após 10 minutos em gelo, os extratos foram centrifugados a 2300xg por 10 minutos. O precipitado foi ressuspenso em NaOH 0,1N e a concentração protéica foi determinada pelo método de Bradford (1976), utilizando a albumina sérica bovina preparada em NaOH 0,05N como padrão.

Determinação da atividade de tripsina inibida

Para a determinação da atividade de tripsina na presença e ausência dos EB (inibidores), utilizou-se o método proposto por Erlanger et al. (1961), utilizando o N-benzil-D,L-arginina-p-nitroanilida (BAPNA), preparado em tampão TRIS(trihidroximetilaminometano) 0,05 mol.L⁻¹, pH 8,2, como substrato. A atividade de tripsina (tripsina pancreática de suíno Merck – E.C. 3.4.21.4) inibida foi determinada a partir da diferença entre a atividade na ausência (controle sem inibidor) e na presença do inibidor. Simultaneamente foram realizados brancos substituindo o substrato por seu respectivo solvente (branco de enzima), substituindo a enzima por seu respectivo solvente (branco de substrato) e substituindo o substrato e a enzima por seus respectivos solventes (branco amostra). Uma miliunidade (mU) de atividade trípica corresponde à formação de um nanomol de p-nitroanilida por minuto nas condições de ensaio. Os resultados da inibição de tripsina foram expressos em UIT (unidade de inibição de tripsina), que corres-

ponde ao desaparecimento de 1 nanomol de p-nitroanilida (mU) quando comparado com a atividade da tripsina na ausência do inibidor (controle) por miligrama de matéria seca e em atividade específica (UIT mg⁻¹ de proteína).

Determinação da atividade de α -amilase inibida

Para a determinação da atividade de α -amilase na presença e ausência dos EB (inibidores), utilizou-se o método proposto por Noelting & Bernfeld (1948), no qual a solução de amido 1% preparada em tampão TRIS 0,05mol.L⁻¹, pH 7,0 acrescido de NaCl 38mmol.L⁻¹ e CaCl₂ 0,1mmol.L⁻¹ foi utilizada como substrato. A atividade de amilase inibida foi determinada a partir da diferença entre a atividade na ausência (controle sem inibidor) e na presença do inibidor, após pré-incubação por 20 minutos a 37°C. Simultaneamente foram preparados brancos, substituindo o substrato por seu respectivo solvente (branco de enzima), substituindo a enzima por seu respectivo solvente (branco de substrato) e substituindo o substrato e a enzima por seus respectivos solventes (branco amostra). A atividade de α -amilase foi expressa em miliunidades (mU) que corresponde à formação de um nanomol de glicose por minuto nas condições de ensaio. Os resultados da inibição da α -amilase foram expressos em UIA (unidade de inibição de α -amilase), que corresponde ao desaparecimento de 1 nanomol de glicose quando comparado com a atividade da amilase na ausência do inibidor (controle) por miligrama de matéria seca e em atividade específica (UIA mg⁻¹ de proteína).

RESULTADO E DISCUSSÃO

Os teores de umidade em triplicatas, das farinhas dos feijões Pérola, Majestoso, Valente, Branco e da faseolamina foram, em g100 g⁻¹ de 8,92±0,11, 8,20±0,13, 9,07±0,09, 7,12±0,15 e 8,8±0,10, respectivamente.

Composição centesimal

Na Tabela 1 são apresentados os resultados da composição centesimal das farinhas de feijão e da faseolamina.

Tabela 1. Composição centesimal¹, em g100 g⁻¹ de matéria seca, da faseolamina e das farinhas de feijão.

Amostra	Proteína bruta	Extrato etéreo	Cinzas	Fibra bruta	ENN
Faseolamina	19,24±0,96	1,03±0,13	4,18±0,06	3,57±0,35	71,98±1,28
Branco	19,23±0,10	0,86±0,13	5,45±0,15	4,88±0,30	69,57±0,10
Pérola	18,83±0,22	2,03±0,11	5,00±0,06	7,13±0,11	67,01±0,37
Majestoso	17,78±0,46	1,19±0,04	5,46±0,23	7,06±0,13	68,50±0,22
Valente	19,08±0,38	0,87±0,13	5,08±0,08	8,27±0,58	66,68±0,79

¹ Dados são a média de 3 repetições ± desvio padrão da média.

O alto conteúdo protéico é uma característica marcante das sementes de leguminosas. Os teores de proteína encontrados nas farinhas dos feijões e na faseolamina variam de 17,78 a 19,24%, e estão de acordo com valores relatados por Osborn et al. (1988), que citam que a porcentagem de proteínas em feijão varia entre 16 e 33%. Donatel & Ferreira (1999), trabalhando com feijão carioca, obtiveram teores para proteína bruta de 19, extrato etéreo 1,29 e cinzas 5,05 (em g100 g⁻¹ MS). Valores semelhantes foram encontrados para os feijões cariocas utilizados neste trabalho. Para a cultivar Pérola os teores de proteína, extrato etéreo e cinzas foram respectivamente 18,83%, 2,03% e 5%, e para a cultivar Majestoso 17,78%, 1,19% e 5,46%, respectivamente. Ribeiro et al. (2005), estudando feijão preto obtiveram teor de ENN de 69,69 (em g 100 g⁻¹)MS, valor semelhante ao encontrado para o feijão preto, cultivar Valente, que foi de 66,68. Segundo Durigan (1985), os teores (em g100 g⁻¹) MS de extrato etéreo nos feijões variam de 1,03 a 1,59, ENN variam de 57,4 a 69,7 e cinzas de 3,67 a 5,11. Todos os feijões analisados apresentaram teores dentro da faixa descrita.

Apesar das variações encontradas nos teores dos constituintes químicos, pode-se notar que nenhuma das farinhas inclusive a faseolamina comercial fogem à composição centesimal típica, já descrita para grãos de feijão nas revisões de Zucas et al (1971) e Tobin & Carpenter (1978), seja pelo conteúdo protéico e de cinza, pelos baixos valores dos extratos etéreos e para os valores relativamente altos de extrato não nitrogenado (ENN).

Comparando-se a faseolamina com as demais farinhas (Tabela 1), observa-se que os teores de proteína, extrato etéreo e extrato não nitrogenado (ENN) foram praticamente iguais. O teor de cinzas encontrado para a faseolamina foi menor que o das farinhas dos feijões. O teor de fibra bruta foi mais próximo do feijão branco, sendo bem menor que o teor encontrado nas demais farinhas dos feijões. Os menores teores de cinzas e fibra bruta obtidos na faseolamina podem estar relacionados ao processo de obten-

ção desta, em que a casca (rica em fibra e cinzas) pode ter sido descartada. Ressalta-se que os teores de cinzas e fibra bruta na faseolamina são menores que os demais feijões analisados, mas estão dentro da faixa citada na literatura para feijões. A faseolamina é comercializada como uma glicoproteína extraída do feijão com efeito inibidor da α -amilase. Comparando mais especificamente a faseolamina, obtida segundo contato com o fabricante, a partir do feijão branco, com a farinha de feijão branco preparada neste experimento, observa-se apenas uma pequena diminuição no teor de cinzas e de fibra bruta na faseolamina.

Atividade anti-tríptica e anti-amilásica in vitro dos extratos protéicos brutos das farinhas de feijões e da faseolamina.

Na Tabela 2 são mostrados os resultados da inibição da α -amilase e da tripsina

A faseolamina apresentou atividade específica dos inibidores de tripsina e α -amilase próximos da farinha de feijão branco. A presença do inibidor de tripsina na amostra comercial sugere, como esperado, não tratar-se de um inibidor de α -amilase purificado.

Os efeitos nocivos dos inibidores de tripsina em animais alimentados com leguminosa crua são complexos. Muitos estudos com animais monogástricos têm atribuído a estes inibidores efeitos deletérios, principalmente alterações metabólicas do pâncreas (aumento da secreção enzimática, hipertrofia e hiperplasia) e redução da taxa de crescimento (Al-Wesali et al., 1995). Portanto ao detectar a presença do inibidor de tripsina, na faseolamina, constata-se que antes de recomendar o seu uso, deveriam ser investigados os benefícios e malefícios que tal recomendação poderia acarretar.

Utilizando-se farinhas de feijões com o objetivo de produzir um inibidor de α -amilase com finalidades terapêuticas, o feijão preto (cultivar valente), seria a melhor opção dentre os estudados, por apresentar maior teor de fibras, que segundo Lajolo et al. (1996), possuem reco-

Tabela 2. Inibição de α -amilase e tripsina na faseolamina e nas farinhas dos feijões.

Amostra	Inibidor de tripsina		Inibidor de α -amilase	
	Atividade UITmg MS ⁻¹	Atividade específica UIT mg proteína ⁻¹	Atividade UIA mg MS ⁻¹	Atividade específica UIA mg proteína ⁻¹
Faseolamina	11,13±0,71	239	5,58±0,25	120
Branco	9,61±0,21	215	6,02±0,28	134
Pérola	14,24±0,31	496	2,49±0,16	83
Majestoso	15,03±0,68	418	6,46±0,36	180
Valente	13,64±0,23	405	6,08±0,32	180

Unidade de inibição de tripsina (UIT) e unidade de inibição de amilase (UIA).
Dados são a média de 3 repetições \pm desvio padrão da média.

nhecido efeito hipocolesterolêmico e hipoglicêmico, menor teor de lipídeos e maior atividade específica de inibição da α -amilase. Há no entanto, necessidade de inativar o inibidor de tripsina.

CONCLUSÕES

A comparação entre a faseolamina e as farinhas de feijão mostrou que praticamente não há diferenças entre eles, principalmente em relação ao feijão branco. Testes de atividade hipoglicemiante e a determinação da dose adequada devem ser feitos para se definir o uso da faseolamina comercial.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- AL-WESALI, M. et al. The influence of pea seed trypsin inhibitors on the *in vitro* digestibility of casein. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, Oxford, v.68, n.4, p.431-437, 1995.
- ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS – AOAC. **Official methods of analysis of the Association of the Analytical Chemists**. 18. ed. Washington: 2005.
- BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of proteins utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, San Diego, v. 72, n. 1, p. 248-254, May. 1976.
- DONADEL, M. E.; FERREIRA, S. H. P. Propriedades funcionais de concentrado protéico de feijão envelhecido. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v.19, n.3, p. 380-386, 1999.
- ERLANGER, B. F.; KOKOWSKY, N.; COHEN, W. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 95, p. 271-278, Nov. 1961.
- GUPTA, Y. P. Antinutritional and toxic factors in food legumes: a review. **Plant Foods for Human Nutrition**, Dordrecht, v.37, n.3, p.201-208, 1987.
- KAMER, S. B. van de; GINKEL, L. van. Rapid determination of rufex fiber in cereals. **Cereal Chemistry**, Saint Paul, v. 19, n. 4, p. 239-251, 1952.
- LAJOLO, F.M.; GENOVESE, M.I.; MENEZES, E.W. Qualidade nutricional. In: ARAUJO, S.R. et al. **Cultura do feijoeiro comum no Brasil**. Piracicaba: POTAFÓS, 1996. p. 23-56.
- LIENER, I. E.; DONATUCCI, D. A.; TARCZA, J. C. Starch blockers: a potential source of trypsin inhibitors and lectins. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 39, n.2, p. 196-200, Feb. 1984.
- NOELTING, G.; BERNFELD, P. Sur les enzymes amylolytiques III. La α -amilase: dosage d'activité et contrôle de l'absence d' α -amilase. **Helvetica Chimica Acta**, Basel, v. 31, n. 1, p. 286-290, 1948.
- OSBORN, T.C., BURROW, M., BLISS, F.A. Purification and characterization of arcelin seed protein from common beans. **Plant Physiology**, Lancaster, v.86, n.1, p.399, 1988.
- PARTEARROYO, M. A.; FERNÁNDEZ-QUINTELA, A.; CID, C. Sustancias antinutritivas en alimentos de origen vegetal. Su significado en la alimentación humana. **Alimentaria**, v. 267, p.115-120, 1995.
- RIBEIRO, H. J. S. S., FERREIRA, S. H. P., MIYAGUI, D. T. Propriedades físicas e químicas de feijão comum preto, cultivar iapar 44, após envelhecimento acelerado. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 25, n. 1, p.165-169, 2005.
- SATHE, S. K.; DESHPANDE, S. S.; SALUNKHE, D. K. Dry beans of *Phaseolus*: a review I chemical composition: proteins. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Boca Raton, v. 20, n. 1, p. 1-46, 1984.
- TOBIN, G ; CARPENTER, K. T. The nutritional value of the dry bean (*Phaseolus vulgaris*): A literature review. **Nutrition Abstracts and Reviews**, Huddersfield, v. 48, n. 11, p. 919-936, 1978.
- ZUCAS, S. M.; LOURENÇO, E. J.; CAMPOS, M. A. P. Os feijões: seu valor nutritivo e substâncias indesejáveis. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DO FEIJÃO, 1971, Campinas, 1971.

ESTUDO DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS NA ESTABILIDADE DE EMULSÕES COSMÉTICAS

SHEILA NARA CASTOLDI DIAVÃO¹
KATIANE CELLA GABRIEL²

1. Farmacêutica, Centro Universitário Diocesano do Sudoeste do Paraná-UNICS, Palmas, PR.
2. Docente da Disciplina de Cosmetologia, Curso de Farmácia, Centro Universitário Diocesano do Sudoeste do Paraná – UNICS, Palmas, PR.

Autor Responsável: S.N.C.Diavão. E-mail: sheiladiavao@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Emulsões cosméticas são preparações farmacêuticas obtidas pela dispersão de duas fases imiscíveis, ou seja, são misturas relativamente estáveis de água e componentes oleosos com a presença de um emulsificante (SILVA & SOARES, 1996).

São muito utilizadas em cosméticos, para aplicação tópica, assim como em preparações farmacêuticas (PINHO & STORPIRTIS, 1998) podendo ser incorporadas em suas fases ativos hidrossolúveis e/ou lipossolúveis dependendo de suas características e dos efeitos desejados (ALLEN JUNIOR, 2004).

Do ponto de vista cosmético a emulsão não deve ser irritante, não deve degradar e tem que ser compatível com princípios ativos e aditivos especiais (ALLEN JUNIOR, 2004).

A hidrofília ou lipofília da fase dispersante classifica a emulsão em: água em óleo (A/O) que contém água como fase dispersa sob a forma de pequenas partículas na fase oleosa, e óleo em água (O/A) em que a emulsão é composta pela dispersão de material oleoso/graxo na fase aquosa.

Segundo a Farmacopéia Americana (USP, 1990) estabilidade é definida como a amplitude na qual um produto mantém dentro de limites especificados, as mesmas propriedades e características que possuía quando de sua fabricação, durante o seu período de armazenamento e de uso.

A instabilidade física das emulsões é causada pela separação das fases, promovendo mudança considerável na aparência, viscosidade, densidade, redispersabilidade e na "performance" do produto. Pode ainda ocorrer a instabilidade química com, alterações dos valores de pH, hidrólise de tensoativos, umidade, contaminação microbiana,

tamanho da partícula e processos fotoquímicos (ANVISA, 2004 e MORAIS, 2006).

Qualquer componente presente na fórmula, ativo ou não pode afetar a estabilidade de uma emulsão. Variáveis relacionadas à formulação, ao processo de fabricação, ao material de acondicionamento e às condições ambientais e de transporte também podem influenciar. Conforme a origem, essas alterações podem ser classificadas como extrínsecas (determinadas por fatores externos) ou intrínsecas (quando determinadas por fatores inerentes à formulação) (ANVISA, 2004).

Uma emulsão está exposta a fatores externos como tempo (envelhecimento do produto), temperatura (altas e baixas acelerando reações físico-químicas), luz e oxigênio (reações de óxido-redução), umidade (alteração de volume, peso e aspecto) microrganismos (contaminação) além do material de acondicionamento (embalagens plásticas ou de vidro, bumbas transparentes). Os fatores internos ou intrínsecos estão relacionados com a incompatibilidade química (alteração de pH, reações de óxido-redução, reações de hidrólise, interação entre os componentes da formulação e estes ao material da embalagem) (ANVISA, 2004).

No preparo de emulsões, as bases auto-emulsionantes mais utilizadas são a aniônica, muito usada além de muito antiga, representada pela Cera Lanette (álcool cetosteárilico e cetil estearil sulfato de sódio) e a não-iônica, também muito usada, conhecida como Cera Polawax (álcool cetosteárilico e monoestearato de sorbitano polioxietileno 20), sendo estas as bases preferidas pela boa estabilidade que apresentam (ZANIN, et al., 2001).

Na área cosmética não existe nenhum protocolo oficial padronizando os testes de estabilidade, pois estes devem ser adequados aos objetivos do formulador, da forma cosmética e dos constituintes da formulação.

No intuito, de direcionar as indústrias cosméticas e/ou formuladores, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), publicou um guia de estabilidade sugerindo parâmetros de avaliação e os testes de estabilidade (ANVISA, 2004).

Segundo este guia, os testes podem ser classificados de acordo com as seguintes etapas: Primeiramente, o Teste de centrifugação, a 3.000 rpm, durante 30 minutos. A emulsão deve se manter estável, e qualquer sinal de instabilidade indicam a necessidade de reformular. Se aprovada, a emulsão pode ser submetida a outros testes de estabilidade.

O Teste Preliminar ou Teste de Triagem ou ainda Teste de Curto Prazo, utiliza-se de condições laboratoriais com duração de tempo reduzida. Empregam-se condições extremas de temperatura (variação de - 5°C a 50°C) com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes, como o surgimento de alteração nas características organolépticas e físico-químicas. A duração deste estudo é de aproximadamente 15 dias (ANVISA, 2004).

Os Testes de Estabilidade Exploratória, Normal ou Teste de Estabilidade Acelerada tem como objetivo fornecer dados para prever a estabilidade do produto, tempo de vida útil e compatibilidade com o material de acondicionamento. Duração aproximada de 90 dias onde as formulações são submetidas a condições menos extremas, sob aquecimento em estufas, resfriamento em refrigeradores, exposição à radiação luminosa e a temperatura ambiente. Os parâmetros avaliados também estão relacionados com as características organolépticas e físico-químicas (ANVISA, 2004).

Além desses testes, recomenda-se realizar ainda o Teste de Prateleira, também denominado Teste de Longa Duração ou *Shelf Life* que tem como objetivo comprovar o prazo de validade estimado no Teste de Estabilidade Acelerada. É um estudo que avalia o comportamento do produto em condições normais de armazenamento, à temperatura ambiente e são avaliadas periodicamente até que se expire o prazo de validade (ANVISA, 2004).

Esses testes fornecem informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições a que possa estar sujeito desde a fabricação até o término de sua validade, orientando o desenvolvimento da formulação, o material de acondicionamento, aperfeiçoamento das formulações, estimativa do prazo de validade e sua confirmação, auxilia no monitoramento da estabilidade, produzindo informações sobre confiabilidade e segurança do produto (ANVISA, 2004).

Os parâmetros avaliados na estabilidade são parâmetros organolépticos onde se avalia cor, aspecto, odor e nos parâmetros físico-químicos se analisa o valor de pH e a ocorrência de um processo fotoquímico (ANVISA, 2004).

Considerando o exposto, o objetivo desse trabalho foi desenvolver e analisar a estabilidade das formulações (emulsão Lanette e emulsão Polawax) frente a variáveis pré-determinadas, visando garantir o tempo de vida útil destas em condições normais de armazenamento. Além de determinar e enumerar se tais formulações possuem as características de manter a eficácia, independente das condições em que esses foram guardados, manuseados e mantidos, utilizando como parâmetro literatura oficial (Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos), podendo transpor os resultados obtidos para produção em larga escala. Para tal, foi realizado Teste de Centrifugação, Teste de Estabilidade Acelerada e Teste de Estabilidade Preliminar. Testes estes suficientes para verificar a estabilidade dessas emulsões, garantindo ao consumidor qualidade, confiabilidade e segurança na sua utilização.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram formuladas duas emulsões cremosas, sendo uma de natureza aniônica – Creme Lanette e outra de natureza não-iônica – Creme Polawax, com as seguintes matérias-primas denominadas pela International Nomenclature Cosmetics Ingredients (INCI 2000):

Emulsão Aniônica – LANETTE

Fase 1: Lanette N 20%, Alcohol cetyl 2,5%, Glycerin 5%, Propylparaben 0,15%, Propylene Glycol Stearate 8%,

Fase 2: Dissodium EDTA 0,15%, Methylparaben 0,2%, Acqua q.s.p. 1000 g.

Emulsão Não-iônica – POLAWAX

Fase 1: Polawax 19,5%, Glycerin 3%, Propylparaben 0,15%, Propylene Glycol Stearate 7%

Fase 2: BHT 0,05%, Methylparaben 0,2% Acqua q.s.p. 1000 g do produto.

Preparação das emulsões

Foram preparadas pelo método de inversão de fases. As fases aquosas e oleosas foram aquecidas a 75°C – 85°C. Verte-se a fase oleosa lentamente sobre a fase aquosa, sob constante agitação, até completa homogeneização e resfriamento até o sistema emulsionar.

Análise macroscópica

Realizada após 24 horas do preparo das amostras, durante e depois de todas as avaliações, observou-se as

características organolépticas e a homogeneidade das formulações.

Programa geral de amostragem

As amostras, tanto do creme base aniônico como do creme base não-iônico foram preparadas da seguinte maneira:

Início – 24 horas após a respectiva fabricação com o Teste de Centrifugação, dando seqüência aos demais Testes de Estabilidade.

Amostragem para o teste de centrifugação

Em tubo de ensaio específico para centrífuga (Bio Eng BE 4000 Brushless) foram adicionados cinco gramas (5 g) de cada amostra, pesados em balança semi-analítica (Bio Precisa JÁ 3003 N) e submetidos a um ciclo de 3000 rpm durante 30 minutos à temperatura ambiente.

Amostragem para o teste de estabilidade preliminar

As amostras foram acondicionadas em placas de Petry transparentes, com tampa. A quantidade de produto colocado foi de trinta gramas (30 g) de cada amostras para cada teste⁴. Com duração de 12 dias, as amostras foram submetidas a condições extremas de estresse, visando acelerar o surgimento de possíveis sinais de instabilidade do meio. As amostras foram submetidas a aquecimento em estufa (Biopar – Mod S-80BA nº 391) a temperatura de $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, resfriamento em freezer (Dako Duo Cap. 450 L., Turbo Frio) a temperatura de $-5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, completando assim os ciclos de 24 horas alternados de resfriamento e aquecimento provocando um choque térmico na emulsão, durante 12 dias. As leituras foram realizadas antes do início do teste e no final do 6º ciclo (12 dias)⁴.

A determinação do pH (potencial hidrogeniônico) foi realizada em peagâmetro (Gehaka – Mod 2000) inserindo o eletrodo diretamente nas emulsões.

Amostragem para o teste de estabilidade acelerada

As amostras foram acondicionadas em placas de Petry transparentes, com tampa, onde trinta gramas (30 g) das emulsões consideradas estáveis pelos testes preliminares foram submetidas a condições variáveis de temperaturas, utilizando uma amostra de cada emulsão para cada teste⁴.

As formulações foram submetidas a aquecimento em estufa elétrica (Biopar – Mod S-80BA nº 391) a temperatura de $50^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$., a resfriamento em freezer (Dako Duo Cap. 450 L., Turbo Frio) a temperatura de $-5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$., a temperatura ambiente e em ambiente com luz solar direta, por 90 dias consecutivos.

As leituras das amostras foram realizadas antes do início do teste (24 horas após o preparo das formulações), no 7º, 15º, 30º, 60º e 90º dias. Os parâmetros avaliados foram as características organolépticas e valor de pH.

Análise dos resultados

Os resultados dos Testes de Estabilidade Preliminar e Acelerados foram submetidos à análise visual (aspecto e aparência do produto), olfativa e de espalhabilidade para os parâmetros organolépticos.

Na avaliação do aspecto, primeiramente foram definidas quais as características desejáveis para o produto. Dentre as características organolépticas as qualidades desejáveis foram: homogeneidade, brilho, macio, fino, opacidade. Dentre os defeitos aceitáveis e os defeitos sérios incluem: para homogeneidade, o defeito sério é o produto se apresentar heterogêneo; para o brilho, o defeito aceitável é pouco brilho e o defeito sério é opaco; para a qualidade macio, o defeito sério é fibroso; para a qualidade fino, o defeito sério é grosso, para a opacidade, o defeito aceitável é translúcido ou perolado e o defeito sério é opalescente. Como defeito sério em qualquer produto é inaceitável as bolhas de ar (SAMPAIO, 1999). No final de cada ciclo dos Testes efetuou-se a leitura do pH.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As duas bases cremosas, a aniônica e a não-iônica, decorridas às 24 horas após o preparo, foram submetidas aos testes propostos.

Ambas as emulsões se apresentaram estáveis, ou seja, não apresentaram precipitação, nem separação de fases e não ocorreu a formação de *caking*, visto que o teste de centrifugação possibilita observar rapidamente a separação de fases da dispersão, podendo dessa forma, prever se o produto irá separar em função do tempo. É uma ferramenta que permite avaliar, em curto espaço de tempo, possíveis instabilidades físico-químicas das formulações (MORAIS, 2006).

Na seqüência, as amostragens utilizadas para a realização dos testes, que levaram a confecção das seguintes tabelas:

Análise da estabilidade preliminar

Creme Lanette e Creme Polawax | Duração do teste: 12 dias, 6 ciclos de 24 horas

Tabela 1. Embalagem de vidro: estufa – freezer

Características	LANETTE	POLAWAX
Homogeneidade	Homogênea	Homogênea
Brilho	Brilhante	Opaco
Macio	Fibrosa	Macio
Fino	Grossa	Fino
Opacidade	Perolado	Perolado

A aparência do macio, fino e opacidade de acordo com as qualidades desejáveis e pré-estabelecidas para os produtos somente foram atendidas na emulsão Polawax. A aparência sem brilho dessa emulsão, se deve ao fato de que a emulsão sofreu uma desidratação durante o teste proposto. Isso ocorreu devido a escolha do agente umectante da formulação. Neste caso seria necessária a troca deste agente por outro mais estável. Visto que uma das funções do agente umectante é manter a emulsão hidratada.

Análise da estabilidade acelerada

Creme Lanette e Creme Polawax | Duração do teste: 90 dias ininterruptos

Tabela 2. Embalagem de vidro: exposição solar por 90 dias

Características	LANETTE	POLAWAX
Homogeneidade	Homogênea	Homogênea
Brilho	Brilhosa	Brilhosa
Macio	Macia	Macia
Fino	Fina	Fina
Opacidade	Perolado	Perolado

Quanto à exposição direta à luz solar, não foi observado qualquer variação, estando dentro dos parâmetros analisados conforme descreve a tabela 2.

Exceto no que diz respeito a análise realizada sobre o parâmetro físico – odor. Apresentando característica rançosa, devido ao processo de oxidação dos componentes oleosos.

Tabela 3. Embalagem de vidro: estufa por 90 dias

Características	LANETTE	POLAWAX
Homogeneidade	Homogênea	Homogênea
Brilho	Opaco	Opaco
Macio	Fibroso	Fibroso
Fino	Grosso	Grosso
Opacidade	Opalescente	Opalescente

As duas emulsões apresentaram alterações na maioria das suas características após o período de 90 dias em estufa a 50°C, devido a desidratação sofrida pela alta temperatura e pelo longo tempo a ela submetida. Exceto a homogeneidade dessas formulações não alterou.

Tabela 4. Embalagem de vidro: freezer por 90 dias

Características	LANETTE	POLAWAX
Homogeneidade	Homogênea	Homogênea
Brilho	Brilhosa	Brilhosa
Macio	Macia	Macia
Fino	Fina	Fina
Opacidade	Perolado	Perolado

A Cera Lanette e a Cera Polawax não alteraram as suas características, mantendo-se dentro do pré-estabelecido no Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos – ANVISA.

Análise dos parâmetros físicos

Cera Lanette e Cera Polawax | Observação: Após todos os testes

Tabela 5. Embalagem de vidro – Aspecto: homogeneidade

Classificação	LANETTE PRELIMINAR	LANETTE ACELERADO	POLAWAX PRELIMINAR	POLAWAX ACELERADO
Normal, sem alteração	X	X	X	X
Levemente separada				
Levemente precipitada				
Levemente turva				
Separada				
Precipitada				
Turva				

As duas formulações apresentaram aspectos de homogeneidade em todos os testes aplicáveis.

Tabela 6. Embalagem de vidro – Aspecto: cor

CLASSIFICAÇÃO	LANETTE PRELIMINAR	LANETTE ACELERADO	POLAWAX PRELIMINAR	POLAWAX ACELERADO
Normal, sem alteração	X	X	X	X
Levemente modificada				
Modificada				
Intensamente Modificada				

As duas formulações apresentaram aspectos de cor dentro do padrão aceitável, em todos os testes aplicáveis.

Análise dos parâmetros químicos

Cera Lanette e Cera Polawax

Parâmetros químicos: características – pH

Observação: Períodos pré-estabelecidos, durante todos os testes

CLASSIFICAÇÃO	LANETTE	POLAWAX
Após a elaboração	6,30	6,45
24 h – Início dos Testes	6,30	6,45
Teste Preliminar – 12º dia	6,00	6,20
Teste Acelerado – 7º dia	6,23	6,14
Teste Acelerado – 15º dia	6,18	6,05
Teste Acelerado – 30º dia	6,10	5,90
Teste Acelerado – 60º dia	5,85	5,72
Teste Acelerado – 90º dia	5,75	5,60

O pH das duas emulsões durante todo o processo de teste diminuiu gradativamente, mas mantiveram-se dentro do pH fisiológico da pele (5,5 a 6,5). É evidente que se adicionado algum aditivo especial, faz-se necessário a correção desse pH.

Da observação dos resultados obtidos nas tabelas, concluímos que as alterações ocorreram nos Testes de Estabilidade de Longo Prazo, sendo que as modificações mais profundas ocorreram no período em que ficaram na estufa a 50°. Onde, o brilho característico teve sensível diminuição, desvirtuando-se do produto inicial e padrão. O macio e o fino característico foram perdidos, aparecendo como que um aspecto fibroso e grosso que alterou completamente as características de espalhabilidade. Também a opacidade, característica deste tipo de formulação foi alterada para um aspecto opalescente atípico.

CONCLUSÕES

Atualmente, as metodologias empregadas para o estudo de estabilidade são planejadas de maneira que permitam fornecer informações adequadas para a tomada de decisões conveniente para o produto desenvolvido, no menor tempo possível e com mínimo de investimento (ZANIN, et al., 2001).

O comportamento dos produtos, frente a alta temperatura foi muito significativo, mostrando que cada vez mais esses testes de estabilidade de produtos farmacêuticos ou cosméticos, sejam aprimorados e otimizados para garantia de uso ao consumidor. Com isso os formuladores devem ser cautelosos também na avaliação dos resultados que julgam ser seguro, eficaz, de qualidade e duradouros.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem o apoio do Centro Universitário Diocesano do Sudoeste do Paraná – UNICS, pela autorização de livre acesso aos laboratórios, bem como as matérias-primas disponíveis para a formulação dessas emulsões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN JUNIOR, L. V. Manipulando emulsões. *Int. J. Pharm. Compounding*, v.6, n.3, p.168 -170, 172 -174,176, 2004.
- BRASÍLIA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Brasília: 2004. v. 1, 52 p.
- BATISTUZZO, J.A.O.; ITAYA, M.; ETO, Y. Formulário médico farmacêutico, 2º edição, São Paulo, p. 350-351, 2004.
- D'LEON, L.F. P. Estudo de estabilidade de produtos cosméticos. *Cosmetics & Toiletries*, São Paulo, v. 13, n. 4, p. 54 – 62, jul/ago. 2001.
- MORAIS, G. G.: Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidos de xantina para tratamento de hidrolipodistrofia ginóide (celulite). São Paulo, 2006, 181p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- PINHO, J.J.R.G.; STORPIRTIS S. Formação e estabilidade física das emulsões. *Cosmetics & Toiletries*, São Paulo, v. 10, n. 6, p. 44, 46, 50, 52, 54, 1998.
- RIBEIRO, H.M. Teoria de estabilidade de emulsões cosméticas. *Cosmetics & Toiletries*, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 88 – 90, 92, 2006.
- SAMPAIO, A.C. Curso avançado de cremes e loções cremosas. Consulcom, São Paulo, 1999.
- SCHUELLER, R.; ROMANOWSKI, P. Emulsões. *Cosmetics & Toiletries*, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 71 – 74, 2000.
- SILVA, E. C. Desenvolvimento de emulsões cosméticas utilizando o óleo de pequi. São Paulo, 1994. 112p. (Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo).
- SILVA, E. C., SOARES, I.C. Tecnologia de emulsões. *Cosmetics & Toiletries*, São Paulo, v. 8, n. 5, p. 37 – 46, 1996.
- ZANIN, S.M.W.; MIGUEL, M.D.; CHIMELLI, M.; DALMAZ, A.C. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. *Revista Visão Acadêmica*, Curitiba, v.2, n.2, p. 47-58, 2001.

ERROS DE MEDICAÇÃO: ASPECTOS CONCEITUAIS E TEÓRICOS

ROBERTA ROSSO¹
INDIANARA REYNAUD TORETI BECKER²
JULIANA LORA²
MARILÚCIA RITA PEREIRA²
ANGELA ERNA ROSSATO²

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC.
2. Farmacêutica, Docente do Curso de Farmácia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Departamento de Farmácia, Avenida Universitária, 1105, Bloco S, 2º andar, Bairro Universitário, 3167, 88.806-000, Criciúma, SC.

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

INTRODUÇÃO

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

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

Estudos realizados por Kohn et al. (1999) estimam que erros médicos ocasionam entre 44.000 a 98.000 mortes por anos nos Estados Unidos da América, uma mortalidade que ultrapassa as mortes ocorridas em acidentes de trânsito, câncer de mama e por *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). Destas mortes, 7.000 são decorrentes de erros de medicação, sendo que o custo anual de morbidade e mortalidade referentes a estes erros, nos EUA tem sido estimados em torno de 76,6 bilhões de dólares, sendo que 60% destes custos poderiam ter sido evitados (CASSIANI, 2005; MIASSO et al., 2006).

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

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

Os profissionais de saúde devem primeiramente conhecer a terminologia, tipos, causas comuns e gravidade de cada erro para posteriormente trabalhar em prol da diminuição da incidência de erros de medicação, buscando permanentemente medidas de prevenção, através de condutas e de estratégias que visam proteger todos os envolvidos, principalmente o paciente (SILVA & CASSIANI, 2004). Diante do exposto, este artigo tem como objetivo abordar os aspectos conceituais e teóricos sobre erros de medicação, fatores causais e medidas de prevenção no ambiente hospitalar.

Sistemas de Utilização de Medicamentos e Causas de Erros de Medicação

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

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

Segundo Leape et al. (2000), cada etapa apresenta potenciais variados para ocorrência de erros. O funcionamento global desse sistema dependerá de todos os profissionais envolvidos e de suas capacidades de coordenação e trabalho em equipe. Por isso a importância de conhecer como funcionam os processos que integram o sistema, seus pontos vulneráveis, causas e fatores que contribuem para o aparecimento dos erros e as responsabilidades de cada profissional para assim, estabelecer uma evolução e melhora dos mesmos (LÓPEZ, 2003; OTERO et al., 2002).

Estudos demonstram que a maioria dos erros é resultante de deficiência nos sistemas, e não devido a falhas individuais. No entanto a falha humana existe e está associado a fatores externos e internos a que o indivíduo está exposto. Quando algum incidente ocorre, a tendência é procurar escondê-lo, quando isso não é possível, o foco é geralmente dirigido às pessoas, negligenciando-se a busca das causas sistêmicas do problema (LÓPEZ, 2003; ROSA & PERINI, 2003).

O elevado consumo de medicamentos, a complexidade e a diversidade de pacientes, centenas de membros no *staff*, associados as suas especificidades particulares e profissionais, bem como a rotatividade dos mesmos dentro das organizações; segmentação da assistência sanitária, a falta de incorporação de novas tecnologias e equipamentos, processos inefetivos de administração de medicamentos, aliados a complexidade do sistema de utilização de medicamentos propiciam o aparecimento de erros de

medicação nas instituições hospitalares (NADZAM, 1998; OTERO et al., 2002; LÓPEZ, 2004a).

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

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

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

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

Terminologia e Aspectos Conceituais

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

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

Já os Eventos Adversos a Medicamentos são definidos como qualquer dano grave ou leve causado por uso terapêutico (inclusive a falta do uso) de um medicamento e estes podem ser classificados em dois tipos segundo a possibilidade de prevenção. Sendo que os eventos adversos a medicamentos preveníveis são causados por erros de medicação, portanto dano com erro e os eventos adversos a medicamentos não preveníveis, são produzidos apesar do uso apropriado dos medicamentos (dano sem erros) e dizem respeito às denominadas reações adversas a medicamentos (RAM) (LEAPE et al., 1998; OTERO et al., 2002).

A Reação adversa a medicamento é qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresenta após a administração de medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, ou com o objetivo de modificar uma função biológica (WHO, 2002; ROSA et al., 2008; ANACLETO et al., 2005). Já um evento adverso potencial é um erro de medicação grave que poderia ter causado um dano, porém

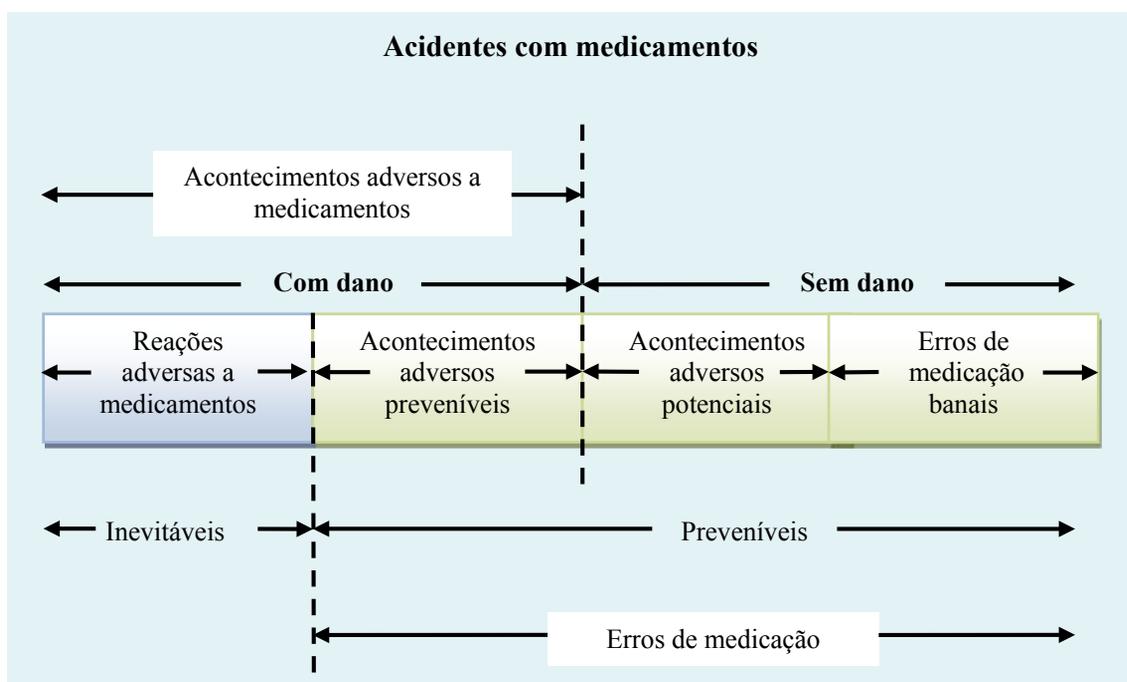
não chegou a causar, por sorte ou porque foi interceptado antes de chegar ao paciente (LEAPE et al., 1998; LÓPEZ et al., 2003).

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

A figura 1 mostra a Relação entre acidentes com medicamentos, acontecimentos adversos por medicamentos, reações adversas a medicamentos e erros de medicação.

Segundo a *American Society of Health-System Pharmacists* – ASHP (1993), os erros de medicação podem ser classificados de acordo com a sua origem, sendo que a ASHP classificou 12 tipos de erros de medicação em suas diretrizes para prevenção de erros de medicação nos hospitais, conforme descrito na tabela 1.

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



Fonte: LÓPEZ & DOMÍNGUES-GIL, 2002.

Figura 1. Relação entre acidentes com medicamentos e acontecimentos adversos a medicamentos.

Tabela 1. Tipos de erros de medicação.

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

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

Outro aspecto dos erros de medicação que interessa determinar é a gravidade de suas conseqüências para os pacientes, conforme descrito na tabela 2 (OTERO et al., 2002). A NCCMERP (1996) adotou um índice de erros de medicação, em que classifica os erros de acordo com a gravidade. O índice considera fatores como: se o erro atingiu o doente e se o paciente foi prejudicado e a que grau. O índice possui nove categorias (A – I) onde se agrupam em quatro níveis: erro potencial ou não erro, erro sem dano, erro com dano e erro mortal.

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

Prevenção dos Erros de Medicação

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

Estudo feito por Cohen (1996) aponta que na ocorrência de um erro de medicação, não é dada prioridade a educação e sim a punição e isso, ao invés de ajudar a prevenir, faz com que cada vez menos os erros sejam notificados prejudicando o conhecimento e as medidas de correção e aperfeiçoamento do sistema. Por isso deve ser criado um ambiente não punitivo, com a finalidade de incentivar a notificação voluntária dos erros e assim identificar as falhas no sistema de utilização de medicamentos (LÓPEZ, 2004b).

Tabela 2. Categoria das gravidades de erros de medicação.

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

Fonte: NCCMERP 1996.

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

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

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

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

do farmacêutico com a equipe de saúde, elevando a qualidade da assistência prestada aos pacientes (MAIA NETO & SILVA, 2005; SÁNCHEZ et al., 2002; COIMBRA et al., 1998; ROSA & PERINI, 2003).

Estudo feito por Barker e MacConnel (1962) demonstrou que o sistema de distribuição de medicamentos centrado na atividade da enfermagem apresenta taxa de 16,2% de erros de medicação. Em outro estudo realizado por pesquisadores norte-americanos evidenciaram que a mudança do sistema tradicional para a dose unitária diminuiu a taxa de erros de 13% para 1,9% (HYNNIMAN et al., 1970).

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

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

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

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

Este profissional deve integrar-se à equipe das comissões hospitalares como Comissão de Farmácia e Terapêutica, atuando na seleção de medicamentos, elaborando guias terapêuticos, fazendo farmacovigilância, isto é, monitorizando eventos adversos por medicamentos como reações adversas, erros de medicação, interações medicamentosas e inefetividade terapêutica, além de assegurar que os medicamentos tenham qualidade. Deve integrar a equipe multiprofissional de atenção à saúde recomendando terapias alternativas e trazendo informação sobre formas farmacêuticas e contribuindo para a individualização da terapêutica (MENDES, 2008; LEAPE et al., 1999; REIS, 2001).

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

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

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

- MIASSO, A.I. et al. Erros de medicação: tipos, fatores causais e providências tomadas em quatro hospitais brasileiros. **Rev. Esc. Enferm.** v.40, n.4, p.524-32, 2006.
- MORAIS, J. A medicina doente. **Superinteressante.** ano 15, n.5, p.48-55, 2001.
- NADZAM, D.M. A Systems Approach to Medication Use. *IN: COUSINS, D.D.(Ed). Medication Use: A Systems Approach to Reducing Errors.* Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO), Oakbrook Terrace (IL), 1998. cap.1, p.5-17.
- NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCCMERP). **About medication errors: What is a Medication Error?. 1998** Disponível em <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>. Acesso em: 31 de ago. 2009.
- NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCCMERP). **About medication errors: Types of Medication Errors. 1996** Disponível em <http://www.nccmerp.org/medErrorCatIndex.html>. Acesso em: 31 de ago. 2009.
- ORGANIZACIÓN PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZACIÓN MUNDIAL DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios:** Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitárias. Washington: OPAS, 1997. 25 p. (Série 5.3).
- OTERO, M.J., et al. Errores de Medicación. In: PLANAS, M^a. C. G. (Coord). **Libro de Farmácia Hospitalaria.** 3^aed. Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar: Espanha, 2002. Tomo1, cap.2.14, p.713-747. Disponível em: http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-14.pdf Acesso em: 26 de maio. 2008.
- REIS, A.M.M. Seleção de medicamentos. In: GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar.** São Paulo: Atheneu, 2001. p.329-345.
- RIBEIRO, E. Sistemas de distribuição de medicamentos para pacientes internados. In: **STORPIRTIS, S. et al. Farmácia clínica e atenção farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.161-170.
- ROSA, M.B.; ANACLETO, T.A.; PERINI, E. Erros de medicação: um problema de saúde pública. In: **STORPIRTIS, S. et al. Farmácia clínica e atenção farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 251-257.
- ROSA, M.B.; PERINI, E. Erros de medicação: Quem foi?. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 49, n.3, p.335-341, 2003.
- SÁNCHEZ, M. T. et al. Dispensación con intervención posterior: reposición de stock(sistemas automatizados) In: BONAL, F. J. et al (Eds). **Farmacia Hospitalaria.** 3. ed. Madrid: SCM, S.L. (Doyma), 2002. Tomo1, cap.2.6.2.1, p.449 a 463. Disponível em: <http://sefh.interguias.com/libros> Acesso em: 14 maio.2009.
- SILVA, A. E.B.C.; CASSIANI, S.H.B. Administração de medicamentos: uma visão sistêmica para o desenvolvimento de medidas preventivas dos erros na medicação. **Rev. Eletr. de Enferm.** v. 06, n. 02, p. 279-285, 2004. Disponível em: http://www.fen.ufg.br/revista/revista6_2/pdf/R2_administra.pdf. Acessado em 25 de maio. 2009.
- THE NATIONAL QUALITY FORUM (NQF). **Safe practices for better healthcare: A consensus report.** Washington, 2003. Disponível em: <http://www.ahrq.gov/qual/nqfpract.pdf>. Acesso em: 2 de set. 2009.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products.** Geneva, 2002. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a75646.pdf>. Acessado em 18 de out. 2009.

AVALIAÇÃO DA GASTRORRESISTÊNCIA DE CÁPSULAS MANIPULADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS NO MUNICÍPIO DE VOTUPORANGA, SP

BRUNO TRAZZI AGOSTINHO
GISELE AGOSTINHO DOMINGUES

Centro Universitário de Votuporanga, Unifev, Votuporanga, SP.

Autor responsável: G.A.Domingues. E-mail: gi_domingues5@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Inúmeros fatores podem influenciar na concentração e no tempo gasto pelo fármaco para alcançar a circulação sanguínea depois da administração, por outras vias, que não a intravenosa. Dentre estes fatores encontram-se os que dependem das propriedades físico-químicas do fármaco, dos processos de fabricação do medicamento, da forma farmacêutica, e das características particulares dos pacientes. Além disso, quadros como a ansiedade, estresse, ingestão concomitante de alimentos e interação com outros fármacos podem também interferir (SILVA, 1998).

Funções motoras do sistema digestório

O sistema digestório é constituído por dois grupos de órgãos: o trato gastrointestinal ou canal alimentar, que é um tubo contínuo composto por estruturas (boca, faringe, esôfago, estômago, duodeno, jejuno, íleo, cólon, reto e o ânus) que se estendem através da cavidade ventral; e os órgãos digestórios acessórios que são: os dentes, que auxiliam no rompimento físico do alimento; a língua que auxilia no processo de mastigação e deglutição e os demais órgãos (glândulas salivares, fígado, vesícula biliar e o pâncreas) que não entram em contato direto com o alimento e têm por função produzir ou armazenar secreções que passam para o trato gastrointestinal (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

Estes dois grupos de órgãos (trato gastrointestinal e órgãos digestórios acessórios) são responsáveis por seis funções fisiológicas do sistema gastrointestinal que são: ingestão, secreção, motilidade, digestão, absorção e defecação (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

INGESTÃO: processo que envolve a ingestão de alimentos na boca, ou seja, ato de comer. (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

SECREÇÃO: processo pelo qual as glândulas associadas ao tubo gastrointestinal secretam cerca de sete litros de água, ácidos, tampões e enzimas no lúmen do trato gastrointestinal (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

MOTILIDADE: processo de contração e relaxamento alternados do músculo liso nas paredes do trato gastrointestinal que mistura as secreções e o alimento e os impulsiona ao longo de toda extensão do trato, na direção anterógrada (para adiante), isto é, afastando – se da boca em direção ao ânus. Entretanto, pode ocorrer propulsão retrógrada (para trás), como ocorre no vômito (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

DIGESTÃO: processo que decompõe o alimento em pequenas partículas e subdivide – se em digestão mecânica e química. Na digestão mecânica os dentes cortam e trituram o alimento antes de ser deglutido e então os músculos lisos do estômago e do intestino delgado misturam o alimento, resultando na dissolução e mistura total das moléculas do alimento com as enzimas digestivas. Na digestão química os alimentos são subdivididos em moléculas menores pela hidrólise, de lipídeo, carboidrato grande, proteína e as moléculas de ácido nucléico para que possam ser absorvidos através da parede do tubo gastrointestinal, porém, algumas substâncias no alimento podem ser absorvidas sem digestão química, incluindo aminoácidos, colesterol, glicose, vitaminas, minerais e água (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

ABSORÇÃO: os líquidos secretados, as moléculas pequenas e íons que são produtos da digestão são absorvidos pelas células que revestem o lúmen do trato gastrointestinal, por transporte ativo ou difusão passiva, atingindo o sangue, linfa, migrando para células de todo o corpo (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

DEFECAÇÃO: resíduos, substâncias indigeríveis, bactérias, células desprendidas do revestimento gas-

trintestinal e materiais digeridos que deixaram de ser absorvidos são eliminados através do ânus (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

Absorção de fármacos no trato gastrointestinal

Para que o fármaco seja absorvido, ele deve chegar ao local de ação e interagir de alguma maneira com o tecido alvo. Dependendo da via de administração, estes processos ocorrem em diferentes velocidades. A escolha da via irá depender dos objetivos terapêuticos, como um efeito rápido, longo, intenso e de curta ou longa duração (KALANT; ROSCHEAU, 1991).

Um dos locais de absorção é o trato gastrointestinal que inclui a mucosa bucal, mucosa gástrica, mucosa do intestino delgado e a mucosa retal (KALANT; ROSCHEAU, 1991).

Mucosa Bucal (Sublingual): apesar da área de superfície disponível ser pequena, a absorção pela mucosa oral tem significado útil quando há necessidade de resposta rápida, especialmente na zona sublingual, na base da língua e parede interna das bochechas. Esta absorção é facilitada pela existência de epitélio estratificado pavimentoso, não queratinizado, e pela rica vascularização (GOODMAN; GILMAN, 2003).

Mucosa Gástrica: o epitélio do estômago é revestido por uma espessa camada de muco e sua área de superfície é pequena, conseqüentemente a taxa de absorção de um fármaco será menor em relação ao intestino. O esvaziamento gástrico pode variar por um período de um minuto a quatro horas, ou mais. Portanto, qualquer fator que interfira no esvaziamento gástrico (atividade física, posição do corpo, volume, viscosidade, natureza do conteúdo gástrico e características físico – químicas das drogas), poderá acelerar ou retardar a taxa de absorção do fármaco (SILVA, 1998; GOODMAN; GILMAN, 2003).

Fármacos que sofrem alteração pelo suco gástrico e não podem ser absorvidos pelo estômago, ou que provocam irritações ao mesmo, devem possuir um revestimento impedindo o contato da droga com o estômago (SILVA, 1998; GOODMAN; GILMAN, 2003).

Mucosa do Intestino Delgado: constitui a principal e mais extensa superfície de absorção do trato gastrointestinal. O epitélio do intestino delgado pode aumentar a superfície de absorção até cerca de 200m² com suas dobras e vilosidades; o pH deste pode variar dependendo das regiões em que se encontra: no duodeno próximo do estômago, permanece ácido entre 4 e 5; do começo do intestino delgado até o fim do intestino grosso, pode variar de levemente ácido a levemente alcalino, podendo ainda variar de um maior estímulo das secreções alcalinas do pâncreas, bile e intestino (SILVA, 1998).

Mucosa Retal: os fármacos não são absorvidos no intestino delgado podem ser absorvidas durante a sua

passagem para fora do corpo, ainda que a função do cólon não seja a absorção. A mucosa retal, entretanto, pode tornar – se superfície de absorção de drogas através dos supositórios em pacientes em que a via oral não é indicada, por apresentar inconsciência ou quando há vômitos e em casos especiais em se tratando de crianças. A droga absorvida por essa via passará cerca de 50% pelo fígado, de modo que o potencial do metabolismo hepático de primeira passagem é menor do que na dose oral. A absorção retal muitas vezes é incompleta e irregular e muitos fármacos causam irritação nesta mucosa (SILVA, 1998; GOODMAN; GILMAN, 2003).

Cápsulas Medicamentosas

Forma farmacêutica sólida formada por um invólucro solúvel, duro ou mole, que contém a substância ativa e os excipientes. Geralmente é formado por gelatina, podendo ser de amido ou outras substâncias. O invólucro da cápsula oferece certa proteção aos agentes externos, facilidade na administração, e devido à sua alta solubilidade e digestibilidade no organismo liberam rapidamente o conteúdo interno. (ANVISA, 2007; FCF, 2008).

De acordo com seu conteúdo, método de fabricação e fins terapêuticos, quando administrados por via oral, as cápsulas oferecem algumas propriedades particulares. A partir destes aspectos, estas podem se distinguir em várias categorias: cápsulas duras, cápsulas moles, cápsulas de liberação modificada e cápsulas gastroresistentes (ANVISA, 2007; INFARMED, 2002).

Cápsulas Duras: são cápsulas constituídas por duas seções cilíndricas pré-fabricadas sendo estas, o corpo e a tampa, cujas extremidades são arredondadas onde se encaixam. Essas cápsulas podem conter uma ou mais substâncias ativas, geralmente sólidas, pulverulentas ou granuladas. O princípio ativo é veiculado com excipientes que conferem preenchimento de espaços e consistência (diluente) e promovem o deslizamento do pó ou granulado nas paredes das cápsulas (lubrificantes). O enchimento destas cápsulas quando produzidas em pequenas quantidades, em escala laboratorial ou em farmácias, podem ser feitas de forma manual ou semi – automática; já as fabricadas em escala industrial, onde necessitam de quantidades superiores, o enchimento é feito de forma automática (ANVISA, 2007; INFARMED, 2002).

Cápsulas Moles: são constituídas por um invólucro de gelatina, mais maleável do que as cápsulas duras, normalmente preenchidas por líquidos ou semi – sólidos, podendo também conter pós e outros sólidos secos, e possuem formas variadas. Estas apresentam maior quantidade de glicerina, em detrimento da gelatina em relação às cápsulas duras, o que confere a esta maior flexibilidade. O invólucro é mais espesso e é formado, enchido e fechado

durante um único ciclo de fabricação. (ANVISA, 2007; INFARMED, 2002).

Cápsulas de Liberação Modificada: Podem ser cápsulas duras ou moles, cujo conteúdo ou invólucro, ou os dois, apresentem em sua composição substâncias auxiliares especiais ou em sua técnica de fabricação, fases distintas, destinadas a modificarem a velocidade e o lugar de liberação dos princípios ativos (LE HIR, 1997).

Cápsulas Gastrorresistentes: São obtidas através da aplicação de um revestimento gastrorresistente nas paredes externas das cápsulas duras ou moles ou, enchendo as cápsulas com granulados ou partículas que já se encontram revestidas (ANSEL; ALLEN JUNIOR, 2000).

As substâncias utilizadas para o revestimento devem ser atóxicas e não possuírem atividade fisiológica. Os medicamentos quando ingeridos passam por alterações de pH (saliva pH 6 – 7; estômago pH 0,9 – 1,6; intestino pH < 8,3), até chegarem ao local de absorção. O planejamento dos revestimentos gastrorresistentes baseia – se no tempo de trânsito necessário para a passagem da forma farmacêutica do estômago até o intestino, sendo esta gastrorresistente e enterossolúvel (PRISTA, 1996).

Revestimento Gastrorresistente

O revestimento consiste em envolver a cápsula com filme de material gastrorresistente (exemplo: acetofalato de celulose, acetofalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros acrílicos como Eudragit® L e Eudragit® S), uniforme de natureza frequentemente polimérica. Esses polímeros gastrorresistentes, devido à natureza aniônica, os tornam insolúveis em pH ácido, dando a gastrorresistência ao material revestido. Com a mudança de pH para valores superiores a 5,5 estes grupos ficam ionizados por neutralização e tornam – se solúvel no meio (FERREIRA, 2008).

Processos de revestimentos empregados em farmácia magistral:

Formilação: Consiste no tratamento das paredes das cápsulas por agentes desnaturantes pela reação do formol, sais de ferro ou de cromo com as funções amina primária da lisina e arginina que fazem parte da sua composição, formando ligações cruzadas entre os resíduos da gelatina. Na prática, apenas o processo que utiliza o formol se impôs, a princípio usavam – se soluções de formaldeído bastante concentradas, mas esta técnica originava um endurecimento dos invólucros gelatinosos, o que resultava em tempos de desagregação constantes e muito elevados. Por este motivo utilizavam – se geralmente soluções alcoólicas de formol de 1 – 5%. O processo de formilação de cápsulas gelatinosas consiste da imersão das cápsulas em soluções alcoólicas

de formol em concentrações variadas de 15 – 20 minutos, seguidos de uma secagem a 37°C por 30 minutos e duas posteriores lavagens com solução alcoólica (a primeira com etanol a 75% por 15 minutos e a segunda com etanol a 95% por 30 minutos), deixar secar por 16 horas a 37°C, e finalmente soldar a linha de união dos hemi – receptáculos com solução alcoólica de goma laca (PRISTA, 1996).

Revestimento com Goma Laca: obtida da purificação da secreção resinosa do inseto *Laccifer (Tachardia)*, *Lacca Kerr* (Homóptera, Coccidae). Disponível na forma de flocos ou em pó insípido com leve odor ou inodoro (ANFARMAG, 2002).

É uma das substâncias mais utilizadas e uma das dificuldades do seu uso consiste na falta de elasticidade e de aderência, as quais podem alterar por adição de corpos gordos. No estado seco perde, rapidamente, cerca de 50% das suas propriedades gastrintestinais, aconselha – se conserva-la em solução (PRISTA, 1996).

O processo de revestimento com goma laca consiste em atomizar (vaporizar) a solução sobre as cápsulas (ANFARMAG, 2002).

Revestimento com Acetofalato de Celulose: É um éster da celulose, onde algumas hidroxilas alcoólicas permanecem livres, outros são acetilados e outros são esterificados pelo ácido ftálico. O segundo grupo carboxílico deste ácido quando livre, pode formar sais. É um agente formador de filme com concentrações usuais de 3 – 9% do peso do núcleo, necessitando de adição de plastificantes de 1 – 20%, impedindo o aparecimento de fendas no filme aplicado nas cápsulas o que dá a esta substância as características da gastrorresistência. Apresenta – se praticamente insolúvel na água em meio ácido, insolúvel no álcool, metanol e clorofórmio, solúvel em meio alcalino, acetona, acetato de etila, em misturas com partes iguais de acetato de etila e isopropanol (LE HIR, 1997; ANFARMAG, 2002).

A técnica de aplicação das soluções de acetofalato de celulose consiste em lançar a solução sobre as cápsulas, por atomização ou por processo de imersão (mergulho). A atomização é realizada com aplicação da solução de acetofalato de celulose sobre as cápsulas á frio na bacia de drageificação, são necessárias de 20 – 30 aplicações com um intervalo de tempo superior a 5 – 6 minutos, afim, de acelerar a evaporação de solvente é conveniente dispor de um aspirador de ar. Já o processo de imersão, consiste em imergir as cápsulas quatro vezes na solução de revestimento (meio viscoso), utilizando – se pinças ou metade de cápsulas fixadas a um disco rotatório, onde cada cápsula é mergulhada na solução do filme, alternando com secagem a cada aplicação (PRISTA, 1996; ANFARMAG, 2002).

Revestimento com ácido Abiético: Este composto, só ou associado aos seus ésteres, ácidos graxos e ácidos benzóicos tem sido usado como revestimento gastrorresistentes. A associação do ácido abiético com o ácido anidromaléico é promissor no revestimento gastrorresistente. O anidro maléico tem sido combinado com vários produtos (estireno, anidrido ftálico, ácido esteárico, etc.), obtendo – se polímeros de condensação como propriedades gastrorresistentes (PRISTA, 1996).

Revestimento com Polímeros Sintéticos: Entre os mais utilizados estão as resinas vinílicas e acrílicas sintéticas, sendo estas mais utilizadas para revestimento de grânulos. Um desses produtos é designado por Eudragit® L um verniz insolúvel em meio ácido mais facilmente solúvel em pH neutro, que do ponto de vista químico é um polímero acrílico com radical carboxila. Outro polímero é o Eudragit® S que, só se dissolve em meio alcalino. Para aplicação destes revestimentos procede – se o mesmo método do acetofalato de celulose. Normalmente emprega – se a solução de Eudragit® numa proporção de 16g para cada 100 kg de cápsulas, já revestidas com uma camada de açúcar. A preparação tem que ser repetida até que se aplique 20 – 60 camadas do verniz protetor, sendo suficiente de 30 – 50 camadas (PRISTA, 1996).

Fatores que interferem na qualidade do filme e medidas para solucioná-los

- Amolecimento e pegajosidade durante aplicação de revestimento aquoso devido solubilização. Após secagem a cápsula se torna quebradiça. Este problema pode ser minimizado com pré – revestimento da cápsula com polímeros como hidroxipropilmetilcelulose, apavidona e o Eudragit® E;

- Insuficiência de adesão do filme com descamação do revestimento, devido à lisa superfície de baixa fixação. Influencia da umidade faz com que os filmes e as paredes da cápsula intumescam e que o revestimento se destaque. A solução é usar uma maior concentração de plastificante na solução de revestimento ou com pré – revestimento com polímeros não pH dependentes ou com solução hidroalcoólica ou emulsão de revestimento hidratada com baixo teor de solvente ou adição de polietilenoglicol;

- Formação de fissuras no filme de revestimento. A utilização de maior concentração de plastificantes faz com que os filmes fiquem mais flexíveis;

- Abertura das cápsulas devido ao movimento da máquina de revestimento. Utilizar cápsulas gelatinosas duras com bom fechamento ou selar as cápsulas;

- Formação de fissura na região de junção entre o corpo e a tampa da cápsula favorecendo a penetração do suco – gástrico no interior da cápsula e sua desintegração

precoce. A selagem da junção pode evitar este problema com aplicação de: solução aquosa aquecida de gelatina á 10%, umedecimento da parede interna da tampa antes do fechamento com solução hidroalcoólica, solução com polímero de revestimento, adição de 0,2 – 0,3% de dióxido de silício coloidal á solução de revestimento, uso de maior concentração de plastificantes;

- Alteração da estabilidade do ativo sensível à umidade por uso de revestimentos aquosos ou solventes não totalmente anidros. Para prevenir este problema é recomendável o uso de solventes anidros;

- Perda da aparência atrativa e brilho da cápsula devido á formação de filme não transparente ou translúcido. Para solução deste problema deve – se evitar o uso de agente opacificante. A uniformidade do filme, o agente plastificante e o sistema solvente da solução de revestimento podem determinar a transparência do filme de revestimento (FERREIRA, 2008).

Controle de qualidade de cápsulas gastrorresistentes

As monografias farmacopéicas estabelecem as especificações quanto aos ensaios realizados em cápsulas gastrorresistentes, assegurando uma qualidade mínima do produto. Entre os ensaios para avaliação destas cápsulas destacam-se as propriedades organolépticas (uniformidade e integridade do filme, cor ou consistência da cápsula), desintegração e dissolução, sendo os dois últimos mais importantes para avaliação de formas farmacêuticas sólidas orais com revestimento entérico (ANFARMAG, 2002; FERREIRA, 2008).

Teste de Desintegração para Cápsula de Liberação Entérica: Para que o princípio ativo fique totalmente disponível para absorção e se torne apto a desempenhar a ação farmacológica desejada, a cápsula deve desintegrar – se liberando o fármaco nos fluidos gastrintestinais para que seja submetido à dissolução (FERREIRA, 2008).

Teste de Dissolução para Cápsula de Liberação Entérica: O teste de dissolução determina a porcentagem de princípio ativo liberado no meio de dissolução dentro do tempo estabelecido na monografia do produto, quando o mesmo é submetido à ação de um dissolutor, sob condições experimentais já estabelecidas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1998; FERREIRA, 2008).

METODOLOGIA

Em primeiro momento, utilizou – se estudo teórico, através de revisão bibliográfica em livros, artigos científicos, internet, apostilas e monografias relacionados ao tema, procedendo-se desta maneira até a conclusão deste trabalho.

Foi elaborado e aplicado um questionário nas farmácias magistrais do município de Votuporanga com o objetivo de coletar dados referentes às cápsulas gastroresistentes, contendo as principais informações necessárias ao desenvolvimento deste projeto e conhecimento da prática de cada farmácia em relação aos revestimentos aplicados às cápsulas e junto a este questionário foi anexado um termo de consentimento, o qual tinha por objetivo esclarecer ao entrevistado qualquer dúvida em relação ao trabalho desenvolvido. Este questionário foi utilizado como instrumento de pesquisa exploratória e descritiva, contendo em sua estrutura cinco questões, sendo estas abertas e fechadas com abordagens qualitativas e quantitativas. Posteriormente foram prescritas, por um gastroenterologista, receitas contendo a prescrição de cápsulas revestidas de diclofenaco de sódio 50mg, sendo este um dos antiinflamatórios não-esteróide mais usado no mundo, porém as incidências de efeitos colaterais atingem cerca de 20% dos pacientes. Os efeitos colaterais mais comuns estão relacionados ao trato gastrointestinal e incluem sangramento, ulceração ou perfuração da parede intestinal. Assim como o diclofenaco de sódio outros fármacos necessitam do emprego de substâncias capazes de protegê-los para não serem liberados diretamente no suco gástrico, por diferentes fatores: irritação gástrica, produção de efeito emético, degradação do fármaco, o fármaco deve produzir seu efeito no duodeno e jejuno, entre outros fatores (SANTOS; GUTERRES; BERGOLD, 2007; SILVA, 1998).

As prescrições foram levadas às farmácias que alegaram revestir estas cápsulas, e após serem manipuladas analisou-se a gastro-resistência "*in vitro*" das mesmas, simulando a fisiologia gastrointestinal, segundo a Farmacopéia Portuguesa V utilizada como referência. Para a realização do teste foram utilizados equipamentos e materiais como: agitador magnético modelo TE – 085 com aquecedor, banho – maria, peixinho, béquer, ácido clorídrico (HCl) 0,1N, tampão fosfato pH 6,8, termômetro, pinça, papel indicador universal de pH, cronômetro e amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio revestidas adquiridas nas farmácias magistrais. A princípio foram testadas dez cápsulas de cada farmácia magistral, onde o teste é realizado cápsula por cápsula. Os tempos de desintegração de cada cápsula foram monitorados com auxílio de um cronômetro. Os ensaios foram realizados segundo a Farmacopéia Portuguesa V em duas etapas: a primeira etapa consiste em emergir a cápsula em um béquer sobre uma placa com aquecimento e agitação magnética contendo 200ml de meio gástrico simulado (HCl 0,1N) por 02 horas, a 37°C com constante agitação; nesta etapa a cápsula não deverá apresentar nenhum sinal de desintegração; findo esse tempo inicia-se a segunda etapa, em que a cápsula que não sofreu alteração em meio ácido deverá

ser transferida, com auxílio de uma pinça, do meio ácido para um béquer contendo 200mL de meio entérico simulado (tampão fosfato pH 6,8), com temperatura e agitação iguais à da primeira etapa, e neste meio deverá sofrer total desintegração em tempo máximo de 01 hora. Para confirmação dos resultados obtidos nos primeiros lotes testados de cada uma das farmácias, foram adquiridos novos lotes contendo a mesma prescrição, onde repetiu-se os procedimentos descritos anteriormente para realização do teste de desintegração.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No início deste trabalho foram aplicados um total de nove questionários nas farmácias magistrais do município de Votuporanga. Dentre as farmácias pesquisadas, duas responderam ao questionário completamente afirmando fazer o revestimento entérico; uma delas respondeu apenas que manipulava cápsulas revestidas, mas não revelou quais substâncias eram utilizadas para este revestimento, alegando ser sigilo de laboratório da farmácia. Três farmácias responderam que não manipulavam cápsulas revestidas. As outras três farmácias pesquisadas não quiseram responder ao questionário por falta de tempo devido a movimento excessivo no estabelecimento e/ou por mudanças no laboratório devido a exigências da Vigilância Sanitária, porém disseram manipular cápsulas revestidas. Ao término da aplicação dos questionários, a pedido dos autores deste trabalho, foram prescritas por um gastroenterologista seis receitas contendo a seguinte prescrição: paciente X, manipular 15 cápsulas revestidas de Diclofenaco sódico 50mg e com a seguinte posologia: tomar uma cápsula de oito em oito horas. Estas prescrições foram levadas às farmácias que disseram manipular cápsulas revestidas e feito os pedidos para manipulação das mesmas. Quando apresentada a receita, algumas farmácias magistrais que responderam ao questionário aplicado que manipulavam cápsulas revestidas alegaram no presente momento não revestir cápsulas na farmácia, outras tentaram aviar a receita, dizendo manipular e quando indagados se estas eram mesmo revestidas estes disseram que não, e foi pedido desculpas pela falta de atenção; outras afirmaram não manipular e que este tipo de medicamento revestido só era possível industrializado e comercializado apenas em drogarias e não em farmácias magistrais. Uma das farmácias magistrais que disse manipular cápsulas revestidas, quando apresentada a receita à recepcionista, esta consultou a farmacêutica se o medicamento era manipulado e esta confirmou a manipulação do mesmo. Quando submetidas ao teste de desintegração, dez das quinze cápsulas compradas foram testadas confirmando a não presença do revestimento entérico, pois se desintegra-

ram em menos de dois minutos em meio ácido (HCl 0,1N), e de acordo com a Monografia Farmacopéica Portuguesa V utilizada como referência, estas cápsulas não devem se desintegrar em meio ácido em menos de duas horas. As outras duas farmácias magistrais que seguem identificadas como A e B foram aquelas que responderam ao questionário completamente e que afirmaram revestir as cápsulas e quando levadas as receitas para manipulação estas aviaram as receitas explicando o porquê do custo ser maior em relação às outras cápsulas, ou seja, as não revestidas.

A farmácia magistral A utiliza como solução para revestimento uma mistura composta pela seguinte fórmula:

Acetofalato de celulose	8%
Propileno	3%
Span	4%
Álcool 96°	45%
Acetona	q.s.p

De acordo, com o farmacêutico responsável por responder ao questionário da farmácia A, após o preparo desta solução, as cápsulas devem ser imersas nesta solução por cinco vezes, alternando com secagem em uma peneira, ficando quinze segundos imergidos e quinze segundos secando a temperatura ambiente e assim por diante. A farmácia afirmou não realizar o controle de qualidade destas cápsulas alegando que o revestimento acima é comprovadamente eficaz devido a alguns estudos realizados, mas não foram citados no questionário. As cápsulas testadas desta farmácia apresentaram os resultados descritos na tabela a seguir:

Tabela II. cápsulas revestidas pela farmácia magistral A (lote 1).

Cápsulas gastrorresistentes	Tempo de desintegração em meio ácido (HCl 0,1N)	Tempo de desintegração em meio básico (tampão fosfato pH 6,8)
1	00 : 19' : 01"	
2	02 : 00' : 00"	00 : 08' : 28"
3	02 : 00' : 00"	00 : 00' : 22"
4	00 : 11' : 02"	
5	00 : 13' : 18"	
6	01 : 45' : 56"	
7	02 : 00' : 00"	00 : 04' : 02"
8	00 : 23' : 00"	
9	02 : 00' : 00"	00 : 03' : 21"
10	02 : 00' : 00"	00 : 05' : 37"

Das dez cápsulas testadas do lote 1, apenas 50% (5 cápsulas) resistiram ao teste de desintegração em meio ácido (HCl 0,1 M), sendo que os outros 50% não resistiram ao tempo descrito pela Farmacopéia Portuguesa V, desintegrando – se em menos de duas horas. Para esclarecimento de possíveis dúvidas quanto à qualidade do revestimento fornecido, foi adquirido um novo lote do mesmo medicamento manipulado pela mesma farmácia em questão, e testadas mais dez cápsulas, adquirindo novos resultados listados na tabela abaixo:

Tabela III. Cápsulas revestidas pela farmácia magistral A (lote 2):

Cápsulas gastrorresistentes	Tempo de desintegração em meio ácido (HCl 0,1N)	Tempo de desintegração em meio básico (tampão fosfato pH 6,8)
1	00 : 13' : 14"	
2	00 : 04' : 37"	
3	00 : 07' : 38"	
4	00 : 04' : 55"	
5	00 : 04' : 43"	
6	00 : 07' : 20"	
7	00 : 01' : 29"	
8	00 : 02' : 22"	
9	00 : 02' : 40"	
10	00 : 03' : 45"	

Os resultados obtidos neste segundo lote, confirmaram a não eficácia do revestimento entérico aplicado pela farmácia A, onde 100% das cápsulas testadas foram reprovadas no teste de desintegração realizado, não alcançando os resultados esperados e não estando de acordo com a Farmacopéia Portuguesa V. Mostrando a necessidade de validação dos revestimentos por meio de estudos e controle de qualidade de no mínimo uma fórmula a cada dois meses, como especifica a RDC 87 de 21 de novembro de 2008, que entrou em vigor na data de sua publicação (ANVISA, 2008).

Já a farmácia magistral B utiliza como solução para revestimento a seguinte fórmula:

Acetofalato de celulose	8%
Óleo de rícino	4%
Acetona	88%
Total	100%

Na farmácia magistral B, o farmacêutico responsável relatou no questionário que após a preparação desta solução as cápsulas são imersas durante trinta segundos nesta solução e são passadas por um tamis, onde o excesso do líquido é escoado e ficam somente as cápsulas, em seguida são colocadas sob uma bandeja forrada com papel manteiga e mexidas com o auxílio de um bastão de vidro, não permitindo que estas fiquem aderidas umas as outras, pois podem romper o revestimento aplicado. Após quatro minutos de secagem o processo é repetido por mais quatro vezes, sendo que na segunda e na quarta vez usa-se no processo de secagem um soprador de ar frio, onde o revestimento adere melhor à cápsula dando-lhe uma melhor aparência; por fim as cápsulas são levadas durante trinta minutos para a máquina de secagem de revestimento. A farmácia em questão realiza controle de qualidade destas cápsulas segundo Ferreira (2008) e julga o revestimento eficaz.

As cápsulas testadas manipuladas por esta farmácia apresentaram os seguintes resultados descritos na tabela abaixo:

Tabela IV. Cápsulas revestidas pela farmácia magistral B (lote 1).

Cápsulas gastrorresistentes	Tempo de desintegração em meio ácido (HCl 0,1N)	Tempo de desintegração em meio básico (tampão fosfato pH 6,8)
1	00 : 13' : 00"	
2	00 : 02' : 32"	
3	01 : 28' : 13"	
4	00 : 11' : 09"	
5	00 : 16' : 37"	
6	00 : 08' : 51"	
7	00 : 04' : 11"	
8	00 : 08' : 36"	
9	00 : 42' : 51"	
10	00 : 04' : 32"	

Os resultados obtidos no lote 1 não apresentaram valores aproximados de gastrorresistência exigidos pela Farmacopéia Portuguesa V, portanto o revestimento aplicado neste lote apresenta ineficiência por nenhuma cápsula resistir ao tempo mínimo proposto pela monografia de referência que é de duas horas. Sendo assim, foi adquirido um novo lote manipulado pela farmácia magistral em questão e observados novos resultados descritos pela tabela V a seguir:

Tabela V. Cápsulas revestidas pela farmácia magistral B (lote 2).

Cápsulas gastrorresistentes	Tempo de desintegração em meio ácido (HCl 0,1M)	Tempo de desintegração em meio básico (tampão fosfato pH 6,8)
1	00 : 05' : 00"	
2	00 : 07' : 00"	
3	00 : 02' : 57"	
4	00 : 03' : 46"	
5	00 : 01' : 11"	
6	00 : 02' : 33"	
7	00 : 02' : 49"	
8	00 : 06' : 34"	
9	00 : 03' : 57"	
10	00 : 04' : 34"	

Os tempos adquiridos por este novo lote sujeito ao teste de desintegração confirmaram que na farmácia magistral B, a solução de revestimento demonstrou não ser eficiente, pois nenhuma cápsula (100%) atingiu o tempo mínimo de duas horas descrito pela Farmacopéia Portuguesa V.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos não condizem com os padrões estabelecidos e são indicativos de que as farmácias de manipulação estão utilizando uma metodologia de revestimento entérico ineficaz em relação à funcionalidade proposta pela Farmacopéia Portuguesa V ou as formulações utilizadas como revestimento por estas farmácias necessitam de estudos e adaptações. As cápsulas revestidas com acetofalato de celulose (CAP) pelas farmácias magistrais avaliadas, forneceram cápsulas que não preencheram aos requisitos de gastrorresistência e enterossolubilidade, portanto a técnica de produção deve ser aprimorada, com validação de metodologia e realização de controle de qualidade validados. Ao contrário do que se espera hoje, a maioria dos estabelecimentos não cumprem as exigências impostas sobre a farmácia magistral, atuando o farmacêutico apenas na área de manipulação dos medicamentos deixando de lado o controle de qualidade das preparações acabadas, o que pode levar a uma ineficiência no tratamento ou até mesmo causando algum dano a saúde do paciente.

O controle de qualidade tanto de matérias-primas quanto de produtos acabados deverá ser mais rigoroso após a publicação da nova resolução do Conselho Federal de Farmácia, a RDC 87 de 21 de novembro de 2008, que entrou em vigor na data de sua publicação, e esperam-se que com isso haja uma maior exigência no cumprimento da lei e responsabilidade por parte dos estabelecimentos farmacêuticos com relação à qualidade dos medicamentos, evitando-se assim, fórmulas totalmente fora de padrão, como as analisadas por esse trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANFARMAG: Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais; FERREIRA, Anderson Oliveira. **Revestimento para liberação entérica**. Apostila. São Paulo, 2002. 60 p.
- ANSEL, Howard C.. ALLEN Jr., Loyd V.. POPOVICH, Nicholas G. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6ªed. São Paulo: Premier, 2003. 568p.
- ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 87, de 24 de Novembro de 2008. **Dispõe sobre Boas Práticas de Preparações de Medicamentos em farmácias**. Disponível em: http://www.crfsp.org.br/joomla/index.php?option=com_content&view=article&id=1069:plenaria&catid=99:geral&Itemid=141. Acessado em: 13/01/09 às 14:22 hr.
- ANVISA: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Consulta Pública nº50, de 28 de maio de 2007. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoç/cp/cp%5b1862g-1-0%sd.pdf>. Acessado em 12/01/09 às 18:12hr.
- BARROSO, P. O; GONÇALVES, D.L.; SILVA, E.Mello; LOPES, M.L.S. **Verificação da capacidade de gastroresistência de cápsulas revestidas de diclofenaco de sódio industrializados**. Revista científica da Faminas, 2007. 87p.
- BERNE, R.M.; LEVY, M.W.; KOEPPEN, B.M.; STATION, B. **Fisiologia**. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1034p.
- Farmacopéia Brasileira, 4ªed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- FARMACOPÉIA PORTUGUESA V. Ed oficial. Lisboa: imprensa nacional. Casa da moeda, 1992. Vol.1.
- FCF: **Faculdade de ciências farmacêuticas**. 2008. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/departamentos/fbf/disciplinas/farmacotecnica/capsulas1.htm>. Acessado em: 17/11/08 às 17:53hr.
- FERREIRA, A.O. **Guia Prático de farmácia magistral**. 3ªed. São Paulo, 2008. 409p.
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10ªed. New York: MCGRAW – HILL Book. 2003, 1647p.
- INFARMED; Farmacopéia Portuguesa VII. **Cápsulas**. Ministério da saúde, 2002. Disponível em: [http://pt.wikipedia.org/wiki/c%3a1psula_\(medicamento\)](http://pt.wikipedia.org/wiki/c%3a1psula_(medicamento)). Acessado em: 12/10/08 às 12:55hr.
- KALENT, H. ROSCHEAL, W.H.E. **Princípios de farmacologia médica**. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p.
- LE HIR, A. **Noções de farmácia galênica**. 6ªed. São Paulo: Organização Andrei, 1997. 444p.
- PRISTA, L.V.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R.. **Tecnologia farmacêutica**. 4ªed. Lisboa: Fundação Caloust Gulbenkion, 1996. 2257p.
- SANTOS, L.; GUTERRIS, S.S.; BERGOLD, A.M. **Preparação e avaliação de cápsulas gastroresistentes de diclofenaco de sódio**. Latin Am.J.Pharmacy, 2007. 355 – 361p.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1314p.
- TORTORA, G.J.; GRABOWSK, S.R. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 9ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1047p.

SIGNIFICADO CLÍNICO DO TESTE DE COOMBS DIRETO NA ROTINA PRÉ-TRANSFUSIONAL

BÁRBARA APARECIDA MEIRA FEITOSA¹
ALEXANDRE GOMES VIZZONI²

1. Pós-Graduanda do Curso de Pós-graduação em Imunoematologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ.
2. Docente do Curso de Pós-Graduação de Imunoematologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ.

Autor responsável: B.A.M.Feitosa. E-mail: barbareira@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Este presente estudo de cunho monográfico e bibliográfico tem o objetivo de analisar o Significado Clínico do Teste de Antiglobulina Direto na Rotina Pré-Transfusional.

O teste de antiglobulina direto (TAD) também é chamado de teste de Coombs direto. Consta da pesquisa de anticorpos (auto-anticorpos) ou fração do complemento, adsorvidos nas hemácias do paciente "in vivo".

Por intermédio deste exame é possível realizar o diagnóstico diferencial das anemias hemolíticas auto-imunes ou por drogas, e na doença hemolítica do recém-nascido, decorrentes de incompatibilidade materno fetal aos sistemas de grupo sanguíneo, principalmente o Rh.

Segundo Gale Enciclopédia de Medicina (2002) os testes de coombs são testes sanguíneos que identificam as causas da anemia. Já Rakel (2005) relata que existem duas formas do teste de Coombs: os diretos e os indiretos.

O TAD é usado para detectar auto-anticorpos e/ou fração de complemento na superfície dos glóbulos vermelhos. Muitas doenças e drogas (quinidina, metildopa e procainamida) podem levar à produção destes anticorpos.

Estes anticorpos vezes destroem os glóbulos vermelhos e causar anemia Este teste é realizado por vezes a diagnosticar a causa da anemia ou icterícia. Pontua-se que os anticorpos não aglutinantes são aqueles que se ligam às hemácias que possuem antígenos específicos, mas não as aglutinam em meio salino. Os anticorpos IgM são capazes de aglutinar hemácias nessas condições. Já os anticorpos IgG não são capazes de promover aglutinação, pois necessitam de mecanismo artificial de aglutinação, já que, por serem pequenas moléculas, não conseguem superar as forças de repulsão entre as hemácias. O soro de Coombs contém anticorpos anti-humanos, que podem reagir com qualquer imunoglobulina humana (não somente as eritrocitárias).

A maioria dos anticorpos de classe IgM, quando ligados aos antígenos específicos, são capazes de diminuir as forças de repulsão, a ponto de atingir o potencial zeta crítico, e assim, resultar em aglutinação em meio salino. O teste de Coombs Direto é um método que permite a identificação da presença de anticorpos fixados as hemácias. Tecnicamente, baseia-se no fato de que os anticorpos que recobrem as hemácias podem ser identificados pela adição de anticorpos antiglobulina humana. Quando positivo, ou seja, indicando a presença de anticorpos aderidos às hemácias, formam-se pontes entre elas, levando ao fenômeno visível de aglutinação. Neste trabalho será abordado **Como o teste de Coombs pode contribuir diretamente para o diagnóstico da anemia auto-imune.**

Fundamentação Teórica

Teste de Coombs

De acordo com Zarandona (2005) o teste de antiglobulina foi descrito primeiramente por Coombs em 1945 e é referido freqüentemente como o teste de Coombs. Ele é executado para detectar o IgG eritrócito-dirigido no plasma ou IgG ou revestimento do complemento na superfície dos eritrócitos de circulação.

O sistema de grupo sanguíneo Rh e sua associação com a doença hemolítica do recém-nascido tinham sido descritos alguns anos antes, sendo que o teste foi rapidamente introduzido para a investigação desta doença. Em 1946, Coombs e colaboradores descreveram o emprego da globulina anti-humana para detectar a sensibilização in vivo de hemácias de neonatos que sofriam da doença hemolítica do recém-nascido. Embora, o teste fosse inicialmente de grande valor na investigação da doença hemolítica Rh do neonato, não demorou muito para que sua versatilidade na detecção de anticorpos incompletos de

outros grupos sanguíneos se tornasse evidente. O primeiro dos anticorpos do sistema de grupo sanguíneo Kell e seu antígeno associado foram relatados apenas algumas semanas após Coombs terem descrito o teste. O rápido aumento da popularidade do procedimento do teste logo o levou a ser chamado de teste de Coombs. Embora Coombs e seus colaboradores fossem os instrumentos na introdução do teste para sorologia do grupo sanguíneo, o princípio do teste tinha sido, de fato, descrito por Moreschi em 1908. Os estudos de Moreschi envolviam a utilização do soro de anti-cabra de coelho para aglutinar eritrócitos de coelho, os quais tinham sido sensibilizados em baixas doses, não aglutinantes, de soro hemático anti-coelho de cabra.

O procedimento de Coombs envolveu a injeção de soro humano em coelhos, a fim de produzir soro anti-humano. Depois da adsorção para retirar anticorpos hetero-específicos, o anti-soro foi diluído até uma concentração apropriada, de tal modo que a pró-zona fosse evitada, enquanto ainda retinha atividade suficiente de anticorpo para permitir a ligação cruzada das hemácias adjacentes sensibilizadas com os anticorpos incompletos. A ligação cruzada de eritrócitos com a globulina anti-humana produzia hemaglutinação, indicando que as hemácias tinham sido sensibilizadas por um anticorpo, o qual havia reagido com um antígeno presente na superfície celular. O uso da globulina anti-humana para detectar a sensibilização *in vitro* de eritrócitos é referido como o teste indireto,

enquanto o teste direto é empregado para detectar a sensibilização *in vivo*. A técnica original de Coombs foi um procedimento laborioso, empregando uma concentração de eritrócitos entre 15 a 25%, volume a volume (v/v). Por muitos anos, o procedimento refinado permaneceu como método de escolha, principalmente no Reino Unido. No início da década de 1950, a técnica de tubo foi introduzida e, atualmente é a técnica padronizada mundialmente. Antes da disponibilidade de reagentes comerciais, muitos hospitais e bancos de sangue produziam suas próprias globulinas anti-humanas. Nos Estados Unidos, a produção comercial começou no final da década de 1940, sendo que, em 1949, todos os reagentes se tornaram sujeitos às regulamentações de licença, após a publicação de um documento intitulado "Requisitos Mínimos: Soro anti-humano para o teste da globulina anti-humana".

Nenhumas destas moléculas podem fazer com que a aglutinação direta dos eritrócitos, detecte sua presença, a globulina *antiglobulina humana monoclonal* (AHG) com especificidade para IgG ou as várias proteínas de complemento são adicionadas a uma suspensão dos eritrócitos. O reagente do AHG é suficientemente potente para causar a aglutinação dos eritrócitos que são revestidos com o IgG.

Segre et al (1985) estudaram a frequência de Recém-Nascidos (RN) com teste de Coombs direto positivo em sangue de cordão, nascidos no Serviço de Neonatologia do Hospital dos Servidores de Pernambuco (HSPE) no

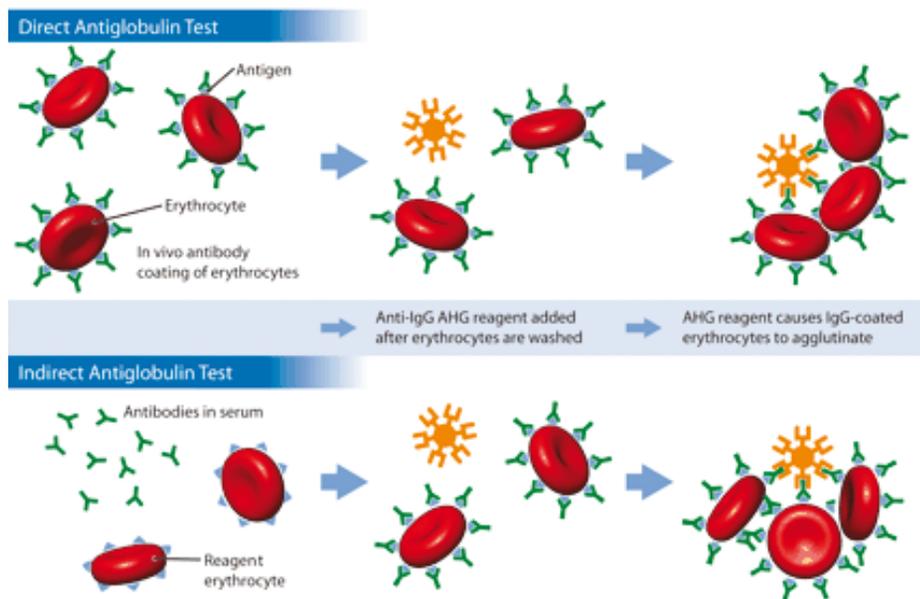


Figura 1. O teste direto do antiglobulina (DAT) e teste indireto do antiglobulina (IAT). AHG = *globulina antihumana*. O DAT reflete *in vivo* a sensibilização do anticorpo dos eritrócitos. Os eritrócitos são levados para remover todos os anticorpos, e o anti-IgG reagente do AHG é adicionado então. Os anticorpos de IgG não podem causar a aglutinação direta do eritrócito, mas se os eritrócitos são revestidos com os anticorpos de IgG, o AHG que o reagente fará com que aglutinem. Este teste pode igualmente ser executado usando o reagente *anti-complemento* do AHG. Os eritrócitos do reagente são incubados na presença do soro. Após o período de incubação os eritrócitos são lavados para remover os anticorpos. O anti-IgG reagente do AHG é adicionado e fará com que os eritrócitos IgG-revestidos aglutinem. Fonte: Zarandona (2005)

período de janeiro de 1979 a dezembro de 1982. Constataram que a doença hemolítica foi diagnosticada em 100% dos casos, sendo que a incompatibilidade ABO esteve presente em 66,3% das vezes, a incompatibilidade Rh em 30,4% e os restantes 3,3% foram devido a outros grupos (C, E e Lewis). A população portadora de teste de Coombs direto positivo no sangue do cordão mostrou risco aumentado de prematuridade, anoxia perinatal e parto operatório, para o grupo com incompatibilidade Rh. Icterícia e/ou anemia ocorreram na maioria dos casos. Maior mortalidade neonatal foi observada no grupo com incompatibilidade Rh. A detecção precoce de doença hemolítica, com conseqüente acompanhamento desses RNs, permite o diagnóstico e as intervenções adequadas, propiciando a diminuição da morbi-mortalidade perinatal.

Já Ghilardi et al (1995) pesquisaram a rotina imuno-hematológica materno-fetal de 4.340 partos, objetiva correlacionar os resultados positivos dos testes de Coombs Indireto com uma possível icterícia na clínica evolutiva dos recém-nascidos. A rotina consiste na análise do sangue materno (tipagem ABO/Rh-fenotipagem Rh e Kell-Teste de Coombs indireto) e do sangue do recém-nascido (tipagem ABO/Rh-fenotipagem Rh e Kell – Teste de Coombs Direto) obtidos pela metodologia em gel-centrifugação. Em 4340 partos, foram identificados 135 (3,1 por cento) testes de Coombs positivos. As especialidades dos anticorpos encontrados foram às seguintes: 94 (69,6 %) no sistema ABO; 16 (11,8 %) nos vários sistemas, tais como Kell, Duffy, MNSs e HI; 14 (10,4 %) no sistema Rh (CcDEe); e 11 (8,2 %) no sistema Lewis. Dos 135 testes de Coombs positivo, 104 apresentaram Teste de Coombs direto positivo, onde 87 (83,7 por cento) dos recém-nascidos desenvolveram icterícia. Do total de 135 casos apenas nove (6,7 %) apresentaram positividade para ambos os testes de Coombs, com 100 % dos recém-nascidos apresentando icterícia. Os resultados obtidos foram de grande valia, pois com o diagnóstico da hemólise eritrocitária pela causa imuno-hematológica, obtidos pela utilização de uma técnica mais sensível, observamos a predominância na positividade do Coombs direto (104 casos – 72,2 %), independente do sistema sanguíneos materno, mostrando que é aconselhável manter o recém-nascido sob observação por um período mínimo de 72 horas para melhor avaliação da evolução clínica laboratorial da doença hemolítica perinatal.

Pontua-se que o primeiro caso de doença hemolítica descrito na literatura foi publicado em 1609, na França, em dois gêmeos. Um deles nasceu com quadro de edema generalizado (hidropisia), falecendo logo após o parto; o outro nasceu em melhores condições de saúde, porém desenvolveu icterícia importante, evoluindo com sintomas neurológicos (“kernicterus”), e óbito após três dias. Somente em 1932, concluiu-se que estas duas condições

(hidropisia fetal e kernicterus) eram dois aspectos diferentes de uma mesma doença. Em 1938, Ruth Darrow, uma patologista clínica de Chicago, aventou a hipótese de que a causa desta doença seria hemólise do sangue fetal decorrente de anticorpo materno. Também propôs que o antígeno fetal implicado na sensibilização da mãe seria a hemoglobina fetal. Em 1940 Landsteiner e Wiener descobriram o sistema Rh. Em 1941 Levine demonstrou que o antígeno D era o antígeno implicado na patogênese da doença hemolítica do feto e recém-nascido. Em 1968 foi licenciado nos Estados Unidos e Europa imunoglobulina anti-Rh, que passou a ser usada profilaticamente para prevenção da imunização com antígeno D.

Antes da introdução da prevenção da sensibilização ao antígeno D, a doença hemolítica perinatal (DHPN) por anticorpos anti-D era causa de 10.000 morte anuais de recém-nascidos nos Estados Unidos.

A transferência de anticorpos da mãe para o feto somente ocorre através da placenta e somente anticorpos da classe IgG são transferidos, pois são anticorpos de moléculas pequenas. Nas primeiras 12 semanas de gestação somente quantidade mínimas de IgG são transferidas. Com cerca de 20 semanas de gestação pode chegar a 1,8 g/L e crescerá exponencialmente até o final da gestação, quando os níveis de IgG podem ser tão altos quanto os níveis maternos. Estes anticorpos se ligam a um receptor Fc da membrana placentária, sendo um processo ativo que somente ocorre da mãe para o feto e não na direção reversa.

Embora todos os subtipos de IgG tenham sido encontrados no sangue de cordão umbilical, parece haver menor transferência de IgG2. Estes achados são consistentes com a observação de que os receptores Fc do tecido placentário têm maior afinidade com IgG1 do que IgG2.

A importância do Coombs direto

- Método que pesquisa a presença de hemácias sensibilizadas por anticorpos e/ou frações de complemento;
- Importante no auxílio ao diagnóstico de AHAI, DHPN, hemólise induzida dor;
- Drogas, reações hemolíticas pós-transfusionais;
- Lavar as hemácias é importante, pois outras globulinas presentes no plasma podem neutralizar o soro antiglobulina, provocando falsos resultados. Outro composto responsável por interferências neste teste é a geléia de Wharton presente no sangue coletado de cordão umbilical.
- A demora na realização do teste pode ocasionar falsos resultados, pois as amostras estocadas há muito tempo e em condições diferentes das ideais tendem a eluição natural dos anticorpos que inicialmente estavam ligados à hemácia. A centrifugação inadequada pode promover falsos resultados.

A avaliação de um TAD positivo

A interpretação de um TAD (+) exige o conhecimento do diagnóstico do paciente, avaliação das medicações em uso, gravidez e história transfusional, assim como a informação de presença de anemia hemolítica auto-imune. Somente o resultado sorológico do teste não é diagnóstico, devendo ser avaliado em conjunto com os dados clínicos e demais dados laboratoriais, tais quais, hematócrito, bilirrubina, haptoglobina e contagem de reticulócitos.

Testes pré-transfusionais em pacientes com auto-anticorpos podem apresentar os seguintes problemas:

1. Auto-anticorpos reativos a frio podem apresentar auto-aglutinação, causando tipagens ABO e Rh errôneas.

2. Eritrócitos fortemente cobertos por globulinas podem sofrer aglutinação espontânea com reagentes usados para tipagens.

3. A presença de auto-anticorpos livres no soro pode dificultar a identificação de anticorpos irregulares e a realização de provas cruzadas.

Embora a resposta a estes problemas sorológicos seja importante, o adiamento da transfusão na esperança de encontrar sangue sorologicamente compatível, pode em alguns casos, causar um dano maior ao paciente. Somente o julgamento clínico pode resolver este dilema. O diálogo com o médico do paciente também é importante.

De acordo com Duran (2000) o Teste de Antiglobulina Direto (TAD), volvidos 50 anos após o desenvolvimento do soro antiglobulina Transfusão Sanguínea, constitui, ainda, um método elementar e simples para a demonstração da presença de IgG e/ou complemento revestindo a superfície dos eritrócitos in vivo. Da mesma forma se refere o Guia para a preparação, uso e garantia de qualidade do complemento revestindo a superfície dos eritrócitos in vivo. A presença de um TAD positivo não significa que um indivíduo tenha uma anemia hemolítica. O TAD é por vezes, positivo em indivíduos hematologicamente normais. Em algumas situações ocorrem reações falsamente positivas, cujas causas são na maioria dos casos devidas à má técnica laboratorial.

Lopes e Duran (2003) analisaram a importância do TAD na prática transfusional de rotina. Segundo os autores o estudo imunohematológico efetuado ao receptor, que antecede a terapia transfusional, deve seguir uma metodologia que permita administrar sangue compati-

vel para os sistemas ABO e Rh(D) e detectar anticorpos eritrocitários com significado clínico. Assim, na rotina pré-transfusional são incluídos testes, tal como a fenotipagem ABO e Rh(D), a pesquisa de anticorpos irregulares e a prova de compatibilidade. A realização do Teste de Antiglobulina Direto (TAD), como rotina, nos testes pré-transfusionais, tem originado controvérsia e divergência de opiniões quanto ao seu valor. Existem, no entanto, situações específicas que obrigam à sua realização. O presente estudo pretende avaliar se a realização deste teste contribui, de fato, para melhorar a segurança e a eficácia transfusional.

Neste estudo procurou-se determinar-se a frequência e anticorpos com significado clínico na avaliação das incongruências entre a pesquisa de anticorpos irregulares e o TAD por comparação de dois protocolos, um que inclui o TAD e outro que o exclui.

Como resultados o estudo avaliou que sendo as amostras estudadas não independentes e os protocolos diferentes, e tendo em conta as situações específicas que obrigam à realização do TAD, os resultados obtidos foram os mesmos, quer aplicando um protocolo, quer outro. Existe evidência suficiente para que os laboratórios reavalie a necessidade da realização do TAD, como rotina, nos testes pré-transfusionais, com vista ao aumento da eficiência e à otimização de recursos.

TAD positivo nas reações hemolíticas transfusionais¹

CLASSIFICAÇÃO

Aguda => ocorre dentro de 24 horas após a transfusão

Tardia => ocorre após 24 horas da transfusão

Ou ainda:

Intravascular => caracterizada por hemoglobinemia e hemoglobinúria

Extravascular => ausência de hemoglobinemia e hemoglobinúria, caracterizada pelo seqüestro das hemácias transfundidas da circulação, com acúmulo de produtos resultantes da quebra do heme, tais como aumento de bilirrubina.

¹ É a lise ou retirada acelerada das hemácias transfundidas da circulação devido à incompatibilidade imunológica entre o receptor e o doador. Tipicamente, Reação hemolítica transfusional ocorre quando hemácias antígeno-positivo são transfundidas em receptor que tem um aloanticorpo.

Abaixo se encontram os grupos sanguíneos associados com Reação Hemolítica Transfusional (RHT).

Grupo sanguíneo	Anticorpos considerados clinicamente significantes	Comentários e exceções
ABO, H	todas	Anti-A ₁ , -H =. Não reativos a 37°C, em geral benignos
Lewis	Le ^a , Le ^b +Le ^a	Um caso de Le ^a causando RHT
P	P, P ₁ , P ₁ +P ^k	Raramente P ₁
I, i	I, i	-H, -IA, -IB, -IH, -IP não reativos a 37°C, em geral benignos
Rh	todas	
Duffy	todas	
MNSs	todas	-N não usual, alguns complexos Mi
Lutheran	Lu ^a	
Kell	todas	
Kidd	todas	
Cartwright	Y ^a	
Diego	D ^a , D ^b	
Colton	Co ^a	
Dombrock	Do ^a , Do ^b	
Augustine	A ^a	
Vel	Vel	
Lan	Lan	
Sid	Sid	RHT não usual, pode causar sobrevida diminuída das hemácias

Fonte: Popovsky, MA. Transfusion Reaction. 2ª ed. 2001

GRUPOS SANGÜÍNEOS NÃO ASSOCIADOS COM HTR
Xg
Scianna
Chido/Rogers
Cost/York
Knops/McCoy
JMH
Holly/Gregory
Bg

Fonte: Popovsky, MA. Transfusion Reaction. 2ª ed. 2001

O Sistema de Grupos Sanguíneos ABO

De acordo com Oliveira (2003) o Sistema ABO foi descoberto em 1900 por Landsteiner. Em 1902, Von de Castello e Sturli descobriram o grupo AB. Nesses exper-

imentos, verificou-se que ocorria uma aglutinação dos glóbulos vermelhos devido à fixação de anticorpos aos antígenos específicos localizados na membrana. Os antígenos do Sistema ABO são produtos secundários dos genes ABO. Os produtos primários são enzimas (glicosiltransferases) capazes de adicionar carboidratos sobre uma estrutura precursora da membrana da hemácia. O Sistema ABO é o mais importante na prática transfusional: como primeira e mais importante regra, nunca se deve transfundir sangue contendo um antígeno ABO ao receptor que não o possua, devido à presença de anticorpos naturais e regulares em seu plasma. A reação hemolítica será intravascular, seguida de alterações imunológicas e bioquímicas, podendo ser fatal.

Segundo Oliveira (2003) cada antígeno presente na hemácia corresponde ao anticorpo no soro e/ou plasma, de especificidade contra o antígeno que o indivíduo não possui, conforme tabela a seguir:

Tabela 1. Sistema ABO

Grupo ABO	Antígeno ABO (hemácia)	Anticorpos (soro/plasma)	Genótipos possíveis
O	Nenhum	Anti-A, - B.-AB	OO
A ¹	A ¹	Anti-B	A ¹ A ¹ ; A ¹ A ² ; A ¹ O
B	B	Anti-A	BB; BO
A ¹ B	A ¹ e B	Nenhum	A ¹ B
A ²	A ²	Anti-B; eventual anti-A ¹	A ² A ² ; A ² O
A ² B	A ² e B	Nenhum; eventual anti-A ¹	A ² B

Fonte: Oliveira (2003)

Os testes imunohematológicos pré-transfusionais

Segundo Oliveira (2003) os testes imunohematológicos pré-transfusionais têm como objetivo fundamental garantir a compatibilidade sanguínea entre o doador e o receptor, a fim de que os componentes transfundidos tenham sobrevida aceitável e não causem dano ao receptor. Para atingir essa segurança, algumas etapas devem ser seguidas, tão logo seja indicada a transfusão:

- Requisição de transfusão e coleta de amostra de sangue do receptor.
- Tipagem ABO/Rh da amostra do receptor.
- Pesquisa de anticorpos irregulares na amostra de soro ou plasma do receptor.
- comparação dos resultados laboratoriais atuais com resultados prévios.

e) Confirmação de tipagem ABO/Rh no hemocomponente (em caso de sangue total / concentrado de hemácia).

f) Seleção de hemocomponentes respeitando-se a compatibilidade ABO/Rh.

g) Realização de prova de compatibilidade.

h) Identificação dos hemocomponentes com os dados de identificação do receptor.

i) Liberação dos hemocomponentes para transfusão.

Em relação aos procedimentos, Oliveira (2003) pontua que é necessário:

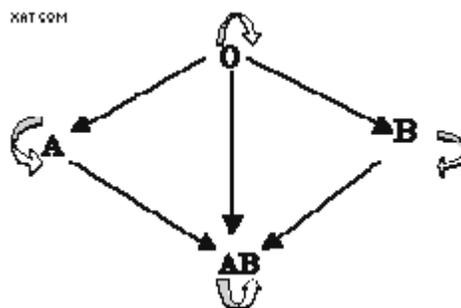
Requisição de Transfusão: o pedido de transfusão deve conter a maior quantidade possível de dados clínicos do paciente para avaliação da indicação, além de identificação clara e segura do receptor. Deve ser sempre assinada por médico, com nome completo e número do CRM. Deve conter de maneira legível, nome e registro hospitalar do paciente, hemocomponente solicitado e quantidade, quadro clínico e/ou diagnóstico, e característica da liberação, ou seja, rotina ou urgência, ou ainda se para uso em cirurgia ou para reserva cirúrgica. Dependendo do grau de urgência, e se o quadro clínico do paciente exigir transfusão imediata, o médico que solicita a transfusão deverá autorizar por escrito liberação de hemocomponentes sem a realização de provas de compatibilidade ou em andamento. Nessas situações, deve o médico solicitante estar ciente dos riscos a que estará sujeitando o receptor. Nos casos em que nem o tipo sanguíneo do paciente é possível realizar, sempre será transfundido hemocomponentes de compatibilidade "universal", ou seja, glóbulos vermelhos O negativo e plasma AB negativo, por exemplo.

Amostra do paciente: a amostra do paciente deve ser coletada por profissional habilitado e esta deve ser identificada com nome e registro do paciente, que devem obrigatoriamente estar de acordo com a requisição de transfusão, data e assinatura de quem coletou a amostra. É importante lembrar que o paciente quando internado em hospital, seja em Unidades de Terapia Intensiva ou em leitos comuns, deve conter pulseiras de identificação, para que o profissional que irá coletar a amostra possa identificá-lo com segurança. Nos serviços em este procedimento não é estabelecido, deve tomar muito cuidado no caso de pacientes confusos ou inconscientes, que não têm condições de responder o próprio nome completo ou quando não há acompanhantes que possa confirmá-lo, pois a coleta da amostra do paciente correto é muito importante para que seja realizada uma transfusão segura. Esta etapa é crítica, visto que, apesar de todos os avanços tecnológicos, as estatísticas mostram que a maior parte dos óbitos associados à transfusão ainda é resultado de falha de identificação da amostra/receptor.

Aproximadamente uma em cada seis transfusões incompatíveis ABO resultam de troca de amostra para os teste pré-transfusoriais. Por isso, os tubos coletados (um com anticoagulante e outro sem anticoagulante) devem ser rotulados no ato da coleta, e de preferência o profissional que coletou a amostra deveria instalar a transfusão. Para a realização dos testes pré-transfusoriais a amostra deve ser estocada entre 1 e 6°C e coletada até 48 horas antes da transfusão programada, após esse período outra amostra deverá ser solicitada. Após a transfusão a amostra será armazenada por um período de 7 dias pelo Banco de Sangue.

As transfusões podem ser:

- Isogrupo – quando doador e receptor são do mesmo grupo ABO
- Heterogrupo – doador e receptor são de grupo sanguíneo diferente



Fonte: Curso Teórico e Prático de Imuno-Hematologia Eritrocitária

Figura 2. A compatibilidades das transfusões

Terminologia ISBT

A terminologia internacionalmente aceita é a da ISBT (International Society of Blood Transfusion). O ISBT estabeleceu: 29 sistemas de grupos sanguíneos, 5 coleções de antígenos, a série 700 de antígenos de baixa frequência e a série 900 com antígenos de alta incidência.

Essa terminologia é baseada em números e estruturada em bases genéticas dos grupos sanguíneos para o agrupamento, sendo que a cada nova descoberta esses números são rearranjados e sua numeração original torna-se obsoleta e nunca é reutilizada.

Terminologia dos antígenos eritrocitários

Inicialmente os antígenos eritrocitários tinham a sua nomenclatura atribuída a letras (A, B, M, N, P). Depois, abreviações de nomes de indivíduos que tinham o anticorpo ou o antígeno reagente foram usadas (ex: Fy

para Duffy, Jk para John Kidd). Especificidades alternativas foram designadas por letras sobrescritas ou números subscritos (Jk, P), de acordo com sua frequência ou em ordem de descoberta.

EXEMPLOS DE TERMINOLOGIA CORRETA E INCORRETA

Descrição	Terminologia Correta	Terminologia Incorreta
Fenótipo	Fy(a+)	Fy ^{a+} , Fy ^{ab+} , Fy ^{a+} , Fy ^{b+} , Fy ^{ab+} , Duffy ^{a+} , Duffy ^{ab} -positivo
Fenótipo	Fy(a+b-)	Fy ^{ab+} , Fy ^{ab-} , Fy ⁽⁺⁾⁻ , Fy ^{MMO}
Anticorpo	Anti-Fy ^a	Anti Fy ^a Anti-DuffyA
Antígeno	K	Kell (nome do sistema)
Anticorpo	Anti K	Anti Kell (nome do sistema)
Fenótipo	K1+, K1-	K1+, K1+, K(1), K(1), K1-, K1-, K1- negativo
Fenótipos	ARh+, ERh-	A+ (significa antígeno A positivo) B- (significa antígeno B negativo)
Fenótipo	M+N	M(+), MM (infero genótipo)
Fenótipo	Rh-1,-2,-3,4,+5	Rh-1,-2,-3,+4,+5 Rh-1,-2,-3,-4,+5+

Fonte: Curso Teórico e Prático de Imuno-Hematologia Eritrocitária

Sistemas de grupos sanguíneos

De acordo com o Curso Teórico e Prático de Imunohematologia Eritrocitária na rotina de um laboratório de Imunohematologia encontramos alguns anticorpos que de maneira geral pertencem aos principais sistemas de grupos sanguíneos, e que os antígenos correspondentes normalmente estão descritos no diagrama de células dos painéis comerciais. Conhecer estes sistemas e saber as características de cada um dos antígenos e anticorpos é fator determinante para o bom desenvolvimento de uma identificação de anticorpos adequada. Abaixo, descrever-se-ão alguns sistemas:

c) Sistema de Kell

Terminologia ISBT

	Sistema		Principais antígenos						
	Kell	Kx	K	K (celano)	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Kx
Símbolo	KEL	XK	KEL1	KEL2	KEL3	KEL4	KEL6	KEL7	XK1
Número	006	019	006.001	006.002	006.003	006.004	006.006	006.007	019.001

Fonte: Curso Teórico e Prático de Imuno-Hematologia Eritrocitária

Figura 3. Sistema de Kell

Os antígenos do sistema Kell apresentam um polimorfismo marcado. Cada indivíduo herda dois complexos de três antígenos. K, e k, Kp e Kp, Js e Js de modo idêntico ao sistema Rh. Estudos sorológicos subsequentes revelaram o polimorfismo complexo do sistema do grupo sangü-

íneo Kell. A importância da associação de Kell e Kx foram deduzidos nos estudos de Ko (null) e fenótipos McLeod com o reconhecimento dos sintomas clínicos que acompanham o fenótipo McLeod. A ligação bissulfídica entre Kell e Kx foi demonstrada como ocorrendo entre Kell Cys 72 e Kx Cys347 (conforme mostra a figura). Por esta razão, os antígenos do sistema Kell são altamente suscetíveis à destruição com reagentes thiol. O significado funcional desta interação proteína-proteína permanece um mistério. A glicoproteína Kell é um membro da subfamília das endopeptidases do zinco cuja função principal é a ativação de peptídeos bioativos através da clivagem proteolítica específica de polipeptídeos precursores inativos. Preferencialmente é clivada a endotelin-3, um polipeptídeo de 41 aminoácidos, em Trp21-Ile22, criando a endotelin-3 bioativa (potente vasoconstritor). Um modelo da proteína de Kell baseada na estrutura do ectodomínio da endopeptidase neutra (NEP – enzima que apresenta participação na regulação da pressão sanguínea) indica que Kell e a NEP usam os mesmos aminoácidos homólogos na coordenação do zinco e na hidrólise peptídica, mas aminoácidos diferentes na ligação ao substrato.

d) Sistema KIDD

Terminologia ISBT

	Sistema	Antígenos		
	Kidd	Jk ^a	Jk ^b	Jk3
Símbolo	JK	JK1	JK2	JK3
Número	009	009.001	009.002	009.003

Fonte: Curso Teórico e Prático de Imuno-Hematologia Eritrocitária

Figura 4. Sistema KIDD

É um sistema de locus único, apresentando dois antígenos (Jk e Jk). Existem quatro fenótipos possíveis: Jk(a-b-); Jk(a+b-); Jk(a-b+); Jk(a+b+). Jk (a-b-) é um fenótipo raro. A proteína que carrega os antígenos do grupo sangüíneo Kidd é um produto de um único gene, JK ou SLC1A1 (conhecido anteriormente como HUT11) da família dos transportadores de uréia. O gene é organizado em 11 exons distribuídos em 30kb. É uma glicoproteína integral da membrana com 10 domínios. Como um transportador de uréia, ela pode assumir o papel de preservar a estabilidade osmótica e deformabilidade do eritrócito. O gene transportador de uréia no eritrócito possui uma sequência 61% idêntica ao gene transportador de uréia

dos rins em humanos. A base molecular dos antígenos Kidd foi descoberta recentemente, mas a participação do antígeno Kidd no transporte de uréia é conhecida há pelo menos duas décadas.

e) Sistema DUFFY

Terminologia ISBT

	Sistema	Antígenos				
	Duffy	Fy ^a	Fy ^b	Fy3	Fy5	Fy6
Símbolo	FY	FY1	FY2	FY3	FY5	FY6
Número	008	008.001	008.002	008.003	008.005	008.006

Fonte: Curso Teórico e Prático de Imuno-Hematologia Eritrocitária

Figura 5. Sistema DUFFY

Os antígenos Fy e Fy são o produto de alelos co-dominantes que residem em uma glicoproteína ácida (gp-Fy), que transpassa a membrana sete vezes e tem um N-Terminal no domínio extracelular e um C-terminal no domínio intracelular. Estão descritos 5 antígenos neste sistema, como mostra a tabela acima. A transcrição do Duffy abrange 1572 nucleotídeos, incluindo o exon 1 de 55 nucleotídeos, um único intron de 479 nucleotídeos e o exon 2 de 1038 nucleotídeos. O exon 1 codifica os sete resíduos que estão na estrutura com os 329 resíduos no exon 2. A característica mais notável da glicoproteína é ser um receptor para o Plasmodium vivax, o parasita da malária.

f) Sistema MNS

	Sistema	Principais antígenos							
	MNS	M	N	S	s	U	He	V ^m	
Símbolo	MNS	MNS1	MNS2	MNS3	MNS4	MNS5	MNS6	MNS9	
Número	002	002.001	002.002	002.003	002.004	002.005	002.006	002.009	

Fonte: Curso Teórico e Prático de Imuno-Hematologia Eritrocitária

O Sistema MNS é o segundo mais complexo grupo sanguíneo levando em consideração o número de antígenos atribuídos a este sistema, aproximadamente 40. Os antígenos são expressos em duas glicoforinas A e B, sendo produto de dois genes homólogos (GYPE é uma glicoforina hipotética). Os antígenos M e firmemente ligados GYPA, GYPB N estão localizados na glicoforina A, e S e s na glicoforina B (ver figura). GPA e GPB são proteínas da membrana do tipo I. GPA compreende a maioria das

principais sialoglicoproteínas da membrana do eritrócito, apresentando-se com aproximadamente um milhão cópias por célula; É composta por aproximadamente 50% de carboidratos, situados em seu domínio extracelular. O nível de GPB na superfície da membrana é um décimo menor, apresentando a mesma disposição de GPA. As glicoforinas ligadas à membrana eritrocitária, conferem à célula (na região do glicocálix) uma carga elétrica negativa. Estas cargas impõem forças de repulsão entre os eritrócitos (verificar potencial zeta). Devido à ocorrência de homologia com a maioria dos primatas, a designação pode incluir um H (humano) na frente do nome da proteína ou do gene.

g) Sistema DIEGO

Terminologia ISBT

	Sistema	Principais antígenos			
	Diego	Di ^a	Di ^b	Wr ^a	Wr ^b
Símbolo	DI	DI1	DI2	DI3	DI4
Número	010	010.001	010.002	010.003	010.004

Fonte: Curso Teórico e Prático de Imuno-Hematologia Eritrocitária

Figura 7. Sistema DIEGO

Os antígenos estão ancorados na glicoproteína Banda 3, a principal proteína integral da membrana eritrocitária, produto de um único gene, SLC4A1. A Banda 3 eritrocitária faz parte de uma família de três proteínas que realizam troca de ânions AE1, AE2 e AE3 expressas em vários tecidos. A Banda 3 consiste de dois domínios estrutural e funcionalmente muito independentes descritos logo a seguir. A mutação 166A>G no gene SLC4A1 (AE 1) que codifica a banda 3 dá origem a uma proteína variante, chamada banda 3-Memphis. Podem ser distinguidos dois tipos de banda 3 Memphis: variantes I e a e apresenta maior II. A banda 3 Memphis II está associada à presença do antígeno Di DIDS do que a Memphis I e a banda 3 normal. afinidade de reação covalente com o H 2 a está sempre associado à presença da banda 3-Memphis, caracterizando a O antígeno Di a b variante Memphis II. Até 1990, somente os antígenos Di e Di eram conhecidos.

Pacientes com teste de Coombs direto positivo

Ferreira et al (2007) determinaram a prevalência de anticorpos anti-eritrocitários de grupo sanguíneo foram analisadas 247 amostras de sangue de pacientes com malá-

ria vivax e falciparum com teste de Coombs direto positivo atendidos na Fundação de Medicina Tropical Manaus-Amazonas no período entre setembro/99 a março/2000. Realizaram-se os testes laboratoriais de Coombs direto, dosagens de hemoglobina, bilirrubina e eletroforese de proteínas. Das amostras testadas, 13,3 % apresentaram Coombs direto positivo, sendo o anticorpo da classe IgG (33,3 %) o mais freqüente. Dos pacientes com malária vivax e Coombs direto positivo, 17% apresentaram anemia possivelmente devido à hemólise por auto-imunidade com o envolvimento da gamaglobulina IgG. Não foram detectados anticorpos contra antígenos de grupos sanguíneos nem aloanticorpos séricos. Torna-se necessário a realização de outras pesquisas para avaliação da existência de associação entre a positividade do Coombs direto e anemia ou se a mesma interfere ou não com o curso da doença.

Carlos et al (2002) relatam um caso sobre um paciente masculino, 21 anos, pardo, electricista, atendido no serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HC – UFC) em fevereiro de 2001 com história de episódios de icterícia e urina escura há 12 meses. Relatava também palidez progressiva, fraqueza e dispnéia aos médios esforços. Referiu antecedentes de infecção por Herpes zoster há oito anos, exposição à radiação eletromagnética durante quatro anos e transfusões sanguíneas. Apresentava antecedente familiar de leucemia em um primo. Além de moderada palidez cutâneo-mucosa e de discreta icterícia, não exibia outra alteração ao exame físico. Exames laboratoriais revelaram: Hb=6,8g/dl, Ht=20,8%, VCM=104fl, anisocitose, anisocromia, macrocitose, poiquilocitose, policromasia, pontilhado basófilo; L=3,8x10⁹/L (1% bastão, 60% segmentados, 37% linfócitos, 2% monócitos); P=24x10⁹/L; reticulócitos corrigidos=2,6%. Teste de Coombs direto positivo (IgG, C3d). Sorologia positiva apenas para anti-HBc. Mielograma: aspirado medular hipoplásico com depósito de ferro presente. Pesquisa de hemossiderina na urina negativa. Biópsia óssea: medula óssea com as três linhagens presentes, hiperplasia eritróide, ausência de condensação na rede de reticulina. Teste de Ham positivo. Citometria de fluxo: não expressão de CD55 e CD59 em cerca de 50% dos granulócitos e 30% dos eritrócitos, cerca de 50% dos monócitos não expressa o CD14. O paciente foi encaminhado para realização de transplante alogênico de medula óssea. Ressalta-se que a anemia ferropriva é com freqüência uma característica dos pacientes com HPN de larga evolução e é secundária e hemoglobinúria e hemossidénúria. No caso relatado, o paciente não apresentou anemia ferropriva, e sim anemia hemolítica auto-imune (AHAI), confirmada pelo teste de Coombs direto positivo.

Cianciarullo et al (2003) verificaram a prevalência de marcadores imunohematológicos, representados pelos testes de Coombs indireto, direto e de eluição com

identificação do anticorpo detectado; incidência de doença hemolítica e de tratamento entre os recém-nascidos sensibilizados. Em relação aos métodos pontua-se que o Estudo do tipo Coorte foi de janeiro de 1996 a julho de 1998, consistiu na descrição da análise dos perfis imunohematológicos de 1698 pares de mães e recém-nascidos como fator de risco para doença hemolítica, subdivididos de acordo com os marcadores. A metodologia empregada para identificação dos marcadores foi o da microplaca com hemácias de triagem, soro antiglobulina humana e gel centrifugação. Para tipagens e fenotipagens utilizou-se o método de microplaca com soros monoclonais. Para o estudo da incidência e seguimento neonatal foram realizadas bilirrubinas totais e frações, por método enzimático colorímetro, hemoglobina e hematócrito, automatizado e reticulócitos, por coloração supra vital, azul cresil brilhante e leitura por microscopia óptica.

Como resultado observou-se a prevalência de marcadores imunohematológicos associados à doença hemolítica foram de 9,07%. Por grupos estratificados obtivemos no grupo com Coombs indireto (grupo I) 0,43%; no grupo com Coombs direto (grupo D), 4,10% e no grupo com eluição (grupo E) 4,53%. A incidência de doença hemolítica no estudo foi de 36,23%. Quando estratificada por grupos, obtivemos no grupo I, 33,56%, no grupo D, 44,43% e no grupo E, 29,24%. O tratamento com fototerapia foi necessário em 36,23% dos RN, sendo maior sua indicação no grupo D e a exsanguíneotransfusão foi necessária em 0,88% dos RN, sendo maior sua indicação no grupo I.

Concluiu-se que o grupo I, onde se concentram as incompatibilidades Rh, apresentou maior incidência de doença hemolítica e maior necessidade de tratamento com exsanguíneotransfusão, o que mostra ainda a gravidade deste sistema em nosso meio. O grupo D, onde se concentram as incompatibilidades ABO, apresentou maior incidência de doença hemolítica e tratamento com fototerapia e menor necessidade de exsanguíneotransfusão.

CONCLUSÕES

O teste de Coombs contribui diretamente para o diagnóstico da anemia auto-imune, pois sua positividade confirma que o anticorpo foi fixado in vivo à hemácia do paciente, auxiliando dessa forma o diagnóstico diferencial com outras anemias hemolíticas, como as causadas por alterações da hemoglobina ou da estrutura da hemácia. É importante também no diagnóstico das anemias hemolíticas do recém-nascido e das anemias induzidas por drogas. Embora o teste de Coombs seja extremamente sensível, um resultado negativo não exclui a presença de anticorpos ligados às hemácias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMIL, M e CASAIS, C. Anemia hemolítica auto-imune problemas de diagnóstico e tratamento em apresentação pouco frequentes: discussão de 5 casos clínicos. Revista ABO, n.1. março, 2000.
- AMIL, M e CASAIS, C. Particularidades técnicas no estudo de doentes com teste de antiglobulina direto positivo e hemólise. Revista ABO, n1. março, 2000.
- CIANCIARULLO et al. Prevalência de marcadores imunohematológicos em recém-nascidos ao nascimento e em suas respectivas mães e incidência de doença hemolítica numa maternidade de São Paulo. Rev. Assoc. Med. Bras. v.49, n.1, 2003
- DURAN, JA, RODRIGUES, MJ. Teste de antiglobina: ausência de significado clínico como teste pré-transfusional. Revista ABO. n.1, março, 2000.
- FERREIRA et al. Anticorpos anti-eritrocitários em pacientes com Coombs direto positivo infectados com malária por *P.vivax* e *P. falciparum*. Rev. Bras. Na. Clin. v.39, n.4, p.311-314, 2007.
- GHILARDI et al. Análise clínica laboratorial na sensibilização eritrocitária perinatal com a realização de estudo imunohematológico pela gel-centrifugação. Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemoter. v.17, n.170, p.59-63, 1995.
- LOPES, C, DURAN, JA. Importância do teste de antiglobulina direto na proteína transfusional de rotina. Revista ABO. Número 15. Setembro, 2003.
- OLIVEIRA, R. R. Imunohematologia e transfusões. Academia de Ciência & tecnologia [monografia]. Curso de Pós-Graduação Lato-Sensu em Imunologia Clínica. Abril, 2003.
- NOVARETTI et al. Resolvendo um caso de ABO discrepante através da genotipagem rápida por PCR-RFLP. J. bras. patol. v.37, n.3, p.175-176, 2001.
- NOVE DE JULHO. Curso Teórico e prático de imunohematologia eritrocitária. Módulo I. 2008.
- PROCIANOY et al. Teste de Coombs Direto e teste quantitativo do eluato no diagnóstico da doença hemolítica ABO do recém-nascido. J. pediatr. v.63, n.2, p.98-100, 1987.
- ROOSE. Hemolytic Anemias and Acute Blood Loss. In Harrison's Principles of Internal Medicine, edited by Anthony S. Fauci, et al. New York: McGraw-Hill, 1997
- RUIZ et al. Frequência de aloanticorpos e auto-anticorpos em pacientes politransfundidos atendidos pelo Hemonúcleo de Catanduva (Hemorede-Funfarme) Disponível em: http://www.crbm1.com.br/bio67/artigocien_67.asp. Acessado em agosto de 2008.
- SEGRE ET al. Estudo de uma população com teste de Coombs direto positivo em sangue do cordão: análise de 92 casos. Rev. paul. pediatr. v.3, n.10, p.21-5, 1985.
- ZARANDONA et al. The role of the Coombs test in evaluating hemolysis in adults. Department of Pathology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa.; †Medical Director, RBC Serology Reference Laboratory, Centralized Transfusion Service, Institute for Transfusion Medicine, Department of Pathology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa.

AVALIAÇÃO DA CERTIFICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO FORNECIDA PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA

MARÍLIA PAULA ROCHA TAVARES¹
JOSÉ CARLOS VALENÇA CORREA²

1. Graduanda, Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília, UnB, Brasília, DF.
2. Farmacêutico, Chefe do Núcleo de Medicamentos e Correlatos do Laboratório Central de Saúde Pública – LACEN, Brasília, DF.

Autor responsável: M.P.R.Tavares. E-mail: mariliaprt@gmail.com

INTRODUÇÃO

O assunto abordado neste trabalho já está suficientemente regulado no Brasil. As normas mais relevantes foram comentadas para que mais adiante a discussão dos dados possa ser corretamente fundamentada.

Segundo a lei 6360 de 23 de setembro de 1976, os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e os correlatos, e ainda os produtos de higiene, cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários (entre outros produtos definidos na lei) ficam sujeitos às normas de vigilância sanitária. Esta lei autoriza, como medida de segurança sanitária, e à vista de razões fundamentadas do órgão competente, que o ministério da saúde suspenda a qualquer momento a fabricação e venda de qualquer produto, que, embora registrado, se torne suspeito de ter efeitos nocivos à saúde humana. Esta norma visa proteger os usuários de produtos sob suspeita de desvio de qualidade. O Estado, cumprindo seu papel fiscalizador e protetor da população, pode suspender preventivamente qualquer produto sujeito à fiscalização sanitária que julgar apenas suspeito de causar efeitos nocivos. E ele efetivamente usa este poder através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

A lei 6360/76 não exige comprovação de qualquer processo de controle de qualidade, nem comprovação de qualquer item de instalações físicas que faça parte de processos de controle de qualidade para registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos. No entanto estabelece que o registro destes produtos poderá ser negado sempre que não sejam atendidas as condições e

exigências e os procedimentos para tal fim exigidos em lei, regulamento ou instrução do órgão competente. Por isso o ministério da saúde deve baixar normas e aperfeiçoar os mecanismos destinados a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos, tendo em conta a identidade, a atividade, a pureza, a eficácia e a inocuidade dos produtos, abrangendo as especificações de qualidade e a fiscalização do produto. As normas referidas acima determinarão as especificações de qualidade das matérias primas e dos produtos semi-elaborados utilizados na fabricação dos medicamentos, bem como as especificações de qualidade destes, e descreverão com precisão os critérios para a respectiva aceitação. Elas são publicadas também pela ANVISA.

A inspeção da produção de medicamentos terá em vista, prioritariamente, os seguintes aspectos:

- A fabricação, tendo em conta os fatores intrínsecos e extrínsecos desfavoráveis, inclusive a possibilidade de contaminação das matérias-primas, dos produtos semi-elaborados e do produto acabado;
- O produto acabado, a fim de verificar o atendimento dos requisitos e especificações pertinentes aos responsáveis técnicos pela fabricação, e inspeção dos produtos, aos locais e equipamentos, ao saneamento do meio, às matérias-primas empregadas e a eficácia dos sistemas de inspeção e auto-inspeção e registro de medicamentos.

Sem prejuízo do controle e da fiscalização a cargo dos poderes públicos, todo estabelecimento destinado à produção de medicamentos deverá possuir departamento técnico de inspeção de qualidade, que funcione de

forma autônoma em sua esfera de competência, com a finalidade de verificar a qualidade das matérias-primas ou substâncias, vigiar os aspectos qualitativos das operações de fabricação e a estabilidade dos medicamentos produzidos e realizar os demais testes necessários, de forma a garantir o cumprimento das boas práticas de fabricação e controle. É facultado aos laboratórios industriais farmacêuticos realizar os demais testes e controles em institutos ou laboratórios oficiais, mediante convênio ou contrato.

O decreto 79094, de 5 de janeiro de 1977 regulamenta a lei 6360/76; tratando da concessão do registro e demais atos a ele pertinentes inclusive os de suspensão e cancelamento do registro.

Segundo este decreto, sob redação dada pelo decreto 3961 de 10 de outubro de 2001, o registro dos produtos submetidos ao sistema de vigilância sanitária fica sujeito à observância de alguns requisitos. A comprovação, por intermédio de inspeção sanitária, de que o estabelecimento de produção cumpre as boas práticas de fabricação e controle (BPFC) mediante a apresentação do certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação e controle, é um destes requisitos. Em caso de novo estabelecimento da empresa produtora, é preciso apresentar nova autorização de funcionamento e novo certificado de cumprimento de BPFC, mediante nova inspeção sanitária, no caso de mudança no local de fabricação.

O controle de qualidade se define, segundo o decreto supracitado, como o conjunto de medidas destinadas a verificar a qualquer momento, em qualquer etapa da cadeia de produção, desde a fabricação, até o cumprimento das boas práticas específicas, incluindo a comprovação da qualidade, eficácia e segurança dos produtos. O Certificado de Cumprimento de Boas Práticas de Fabricação e Controle é o documento emitido pela autoridade sanitária federal declarando que o estabelecimento licenciado cumpre com os requisitos de boas práticas de fabricação e controle. Estes dois conceitos são de suma importância para o controle de qualidade no setor farmacêutico, e por isso a sua expressão na lei, não deixando margem para futuras discussões deste tipo, é uma grande vantagem para os que trabalham neste setor.

Sempre que se fizer necessário serão determinadas medidas e mecanismos destinados a garantir ao consumidor a qualidade dos produtos, tendo em vista a identidade, a atividade, a pureza, a eficácia e a segurança dos produtos. As medidas e mecanismos mencionados se efetivarão essencialmente pelas especificações de qualidade do produto, do controle de qualidade e da inspeção

de produção para verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação e controle.

A lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999, atribui à ANVISA a responsabilidade de conceder registro de produtos farmacêuticos e de conceder ou cancelar o certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação, desde sua criação. A ela foram atribuídas ainda outras competências de interesse a este trabalho, como:

- Interditar, como media de vigilância sanitária, os locais de fabricação, controle, importação e armazenamento de produtos relativos a saúde, e/ou proibir a fabricação, importação, armazenamento destes, em caso de violação da legislação pertinente ou de risco iminente a saúde;

- Coordenar e executar o controle de qualidade de bens e produtos relacionados na legislação como produtos que envolvam risco a saúde pública, dentre eles os medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias, entre outros; por meio de análises previstas na legislação sanitária, ou de programas especiais de monitoramento da qualidade em saúde.

Submete-se também à vigilância sanitária, as instalações físicas, equipamentos, tecnologias, ambientes e procedimentos envolvidos em todas as fases do processo de produção dos bens e produtos acima citados, incluindo a destinação dos respectivos resíduos.

A Resolução de Diretoria Colegiada, RDC 210 de 4 de agosto de 2003 considerou que havia a necessidade de atualizar as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, devido à relevância de documentos nacionais e internacionais a respeito do tema, inclusive as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), sobre Certificação de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, objeto de comércio internacional; e com o objetivo de acompanhamento do desenvolvimento de novas tecnologias nos últimos anos. Esta resolução da ANVISA determinou que todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos devem cumprir as diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico da Boas Práticas para a Fabricação de medicamentos; e devem proceder auto-inspeções, como parte das medidas necessárias à implementação das mesmas.

Os medicamentos registrados somente devem ser produzidos por fabricantes licenciados, detentores de Autorização para Fabricação, que tenham suas atividades regularmente inspecionadas pelas Autoridades Sanitárias Nacionais competentes.

A RDC 210/2003 define Certificação como a verificação, mediante inspeção sanitária, do cumprimento integral das Boas Práticas de Fabricação em determinada

linha de produção em funcionamento, por forma farmacêutica. Logo, Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPFC) é o documento legal emitido pela Autoridade Sanitária competente, atestando que determinada linha de produção da empresa cumpre com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação.

O controle de qualidade não deve limitar-se às operações laboratoriais, deve estar envolvido em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto. Para um controle de qualidade mais eficiente, os testes não devem se concentrar no produto final. O controle em processo consiste em verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo. Todos os controles devem ser realizados nas matérias-primas, produtos intermediários, produtos a granel, bem como outros controles em processo e validações.

O desvio de qualidade é o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo. Estes parâmetros, ou especificações, devem descrever em detalhes os requisitos a que devem atender os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação. As especificações servem como base da avaliação da qualidade. A Fórmula Mestra ou Fórmula Padrão especifica as matérias primas e os materiais de embalagem e descreve procedimentos e precauções para a produção, fornece também instruções sobre o processamento, inclusive sobre o controle em processo. Por isso, é um documento importante e obrigatório, exigido para certificação BPFC.

A independência do setor de controle de qualidade em relação à produção é fundamental. Ele deve ser independente dos demais departamentos e ter a sua disposição um ou vários laboratórios de controle. Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as atividades do controle de qualidade sejam efetiva e confiavelmente realizadas. As atribuições do setor de controle de qualidade são, por exemplo, assegurar a conformidade dos lotes de produtos farmacêuticos com as especificações estabelecidas, mediante ensaios laboratoriais; avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos terminados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel; fixar as datas de vencimento e as especificações quanto ao prazo de validade, tendo como base os ensaios de estabilidade realizados de acordo com as condições de armazenamento; realizar ensaios adicionais para qualquer produto termi-

nado que tenha sido reprocessado, ou que tenha sido incorporado a determinado produto recuperado.

Para que o objetivo de qualidade seja atingido de forma confiável, deve haver um sistema de garantia da qualidade totalmente estruturado e corretamente implementado, que incorpore as BPF. Esse sistema deve estar totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada. O sistema de Garantia da Qualidade deve estar constituído por pessoal competente e habilitado, além de possuir espaço, equipamentos e instalações suficientes e adequados.

A ANVISA entende a importância da participação do usuário no controle da qualidade dos produtos farmacêuticos, por isso estabelece que todas as reclamações de usuários e da população em geral e demais informações referentes a produtos com possíveis desvios de qualidade, devem ser cuidadosamente investigadas e registradas. Deve ser designada pessoa responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas. Se a pessoa designada não for o Responsável Técnico do produto, o mesmo deve ser informado. No caso da possibilidade de desvio de qualidade, a necessidade de realizar um recolhimento do produto deve ser considerada.

MATERIAL E MÉTODOS

Para alcançar os objetivos deste trabalho, a principal ferramenta utilizada foi o sistema de pesquisa de legislações sanitárias da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – VISALEGIS.

Através do portal da ANVISA na internet (www.anvisa.gov.br), é possível acessar o sítio do sistema (www.anvisa.gov.br/e-legis).

Através de deste sítio foi efetuada uma busca pelos documentos que tornaram públicas as suspensões de fabricação, distribuição, venda e uso de produtos farmacêuticos em todo o país em um período de três anos (outubro de 2004 a outubro de 2007).

A busca foi efetuada utilizando a palavra chave “suspensão” e restringindo o tipo de norma para que os resultados exibissem somente RE’s e somente da área de medicamentos.

Uma segunda busca foi efetuada com a palavra chave “certificação” seguida do nome da empresa, para verificação de certificação de boas práticas de fabricação das empresas envolvidas em suspensões. Esta pesquisa foi realizada também com ajuda das listas de empresas certificadas em 2007, 2006 e 2005, retiradas do site da ANVISA.

O site foi visitado entre os dias 15 de outubro de 2007 e 15 de janeiro de 2008, sendo que o site experienciou problemas durante o mês de dezembro, fato que atrasou o andamento da pesquisa.

Estes dados foram colocados em uma planilha eletrônica do software microsoft excel, para facilitar a análise. A partir da análise desta planilha foram resgatados dados como objeto da suspensão, (fabricação, importação, ou comércio) causa da suspensão, presença ou ausência de certificação de boas práticas de fabricação para as empresas envolvidas.

RESULTADOS

Um total de 225 resoluções foram analisadas, envolvendo um total de 167 empresas.

Estas resoluções foram agrupadas de três formas diferentes, observando os seguintes critérios: Objeto da resolução, Causa de suspensão, e Certificação para boas práticas de fabricação para as empresas de cada resolução. Para melhor visualização, estes dados foram organizados em quadros.

Quadro 1. Quantidade e porcentagem dos objetos das resoluções analisadas.

Objetos das Resoluções	Quantidade	Porcentagem
Revogações de suspensões	19	8,4
Suspensão de fabricação	104	46,2
Suspensão de importação	33	14,7
Suspensão de fabricação e de importação	2	0,9
Suspensão da comercialização	48	21,3
Recolhimento de lotes e suspensão da comercialização do produto	8	3,6
Interdições cautelares	11	4,9
Total	225	100

Quadro 2. Quantidade e porcentagem das causas de suspensões encontradas nas resoluções analisadas.

Causa	Quantidade	Porcentagem
Os produtos foram reprovados em ensaios de controle de qualidade	51	22,7
A empresa não possui Autorização de Funcionamento, AFE	7	3,1
Os produtos não possuem registro	48	21,3
A empresa não possui AFE e os produtos não possuem registro	37	16,4
As empresas descumpriram as boas práticas de fabricação	31	13,8
Não cumprimento de exigências regulamentares	18	8
Motivos diversos	11	4,9
Motivo ausente na RE	3	1,3
Tratavam de revogação, não foram motivadas.	19	8,4
Total	225	100

Quadro 3. Quantidade e porcentagem de empresas, quanto à situação de certificação de Boas Práticas de Fabricação.

Certificações	Quantidade	Porcentagem
Possuíam certificação específica e válida	45	21,8
Possuíam certificação para linhas de produção não pertinente	8	3,9
Possuíam certificação, mas com validade anterior ou posterior.	38	18,4
Não possuem e nunca possuíram certificação	108	52,4
Empresas desconhecidas ou não especificadas	7	3,4
Total	209	100

DISCUSSÃO

A padronização da resolução RE

A análise objeto deste trabalho foi feita a partir de resoluções editadas pela ANVISA, chamadas RE, definidas como “ato normativo para fins autorizativos, homologatórios, certificatórios, cancelatórios, de interdição, de proibição ou de definição, detalhamento, orientação ou organização de procedimentos administrativos dentro de cada Diretoria”.

Essas normas não possuem uma forma padronizada, o que dificultou a sua análise. Em especial, no que diz respeito às causas das suspensões, pois 8% delas não foram claras neste sentido. Elas diziam apenas, que a empresa não cumpria as exigências regulamentares da Agência.

Após um estudo mais cuidadoso destas RE's, foi possível concluir que elas se referiam a alguns artigos específicos das leis citadas no seu preâmbulo, e que portanto, é necessário conhecer a legislação ou consultar os pontos indicados para conhecer a causa específica da suspensão determinada pela RE.

É possível, diante destes fatos, supor a seguinte situação: um usuário ordinário vai à drogaria e, através do balconista recebe a notícia que seu medicamento de uso crônico foi retirado do mercado. Como o balconista não sabe informar a causa, o usuário decide recorrer ao site da ANVISA para tentar descobrir. Caso este usuário seja persistente o suficiente para localizar no site a resolução que determinou a suspensão da comercialização do seu medicamento, ele corre o risco de não descobrir a causa da suspensão, pois em algumas RE's ela está apenas implícita nas palavras “a empresa não cumpriu as exigências regulamentares desta Agência”.

Esta situação pode ser desfeita pelo simples estabelecimento de uma forma padronizada para a publicação da resolução RE.

Suspensão e Interdição Cautelar

Foi possível verificar que, dentre todas as resoluções analisadas, apenas 4,9% tratavam de interdições cautelares, enquanto 86,7% tratavam de algum tipo de suspensão e 8,4% tratavam de revogações de suspensões. Deve-se ressaltar que, como descrito em materiais e métodos, a palavra chave para a pesquisa foi “suspensão”, fato que certamente contribuiu para estes resultados. A definição de interdição cautelar e suspensão de fabricação, de importação e de comércio serão interessantes para esta discussão.

Segundo a lei 6360 de 23 de setembro de 1976, o ministério da saúde poderá a qualquer momento *suspender* a fabricação e venda de qualquer produto, que, embora registrado, se torne suspeito de ter efeitos nocivos à saúde humana.

Segundo a Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999, à ANVISA é atribuída a responsabilidade de *Interditar*, como medida de vigilância sanitária, os locais de fabricação, controle, importação e armazenamento de produtos relativos a saúde, e/ou proibir a fabricação, importação, armazenamento destes, em caso de violação da legislação pertinente ou de risco iminente a saúde.

Diante do estabelecido por estas leis, a ANVISA, que atualmente atua representando o ministério da saúde na área sanitária, tem o poder de suspender ou proibir a fabricação, importação e venda que são as atividades das empresas, bem como interditar os locais de produ-

ção, importação e armazenamento das empresas, que quer dizer impedir o acesso a, ou impedir a utilização destes locais.

Nas resoluções analisadas, as interdições sempre vieram limitadas a um prazo de 90 dias, enquanto a suspensão nunca menciona prazo. Isto se deve ao fato de que a interdição geralmente é empregada cautelarmente, ou seja, enquanto as análises de controle de qualidade ou quaisquer outras investigações estão em andamento, já as suspensões são motivadas por laudos, relatórios de inspeções, ou em outras situações. É importante ressaltar que todas as revogações do período se referiam às suspensões anteriores e não às interdições. Isto comprova que uma decisão, mesmo motivada por um laudo ou relatório, pode ser contraposta no futuro.

6.3 – Registro de Produtos e Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE).

As RE's apresentaram causas variadas para as suspensões. Como já visto, não há padrão para expressar estas causas; contudo, foi possível classificá-las. A causa com a segunda maior frequência foi a ausência de registro de produtos, com 21,3%. (Menor apenas que o desvio de qualidade). Este fato demonstra que a sociedade está sujeita a muitos produtos sem registro, que consequentemente não possuem comprovação alguma de segurança e eficácia.

Segundo o decreto 79094/77, o registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos fica condicionado a alguns requisitos específicos, dentre eles: tratando-se de produto novo, que sejam apresentadas amplas informações sobre a sua composição e seu uso e para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários. A comprovação do valor real do produto será feita no momento do pedido do registro por meio de documentação científica idônea que demonstre a qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica. Isto significa que produtos sem registro não são confiáveis, por não apresentarem comprovação alguma dos requisitos acima descritos, para as autoridades. É imperativo que os usuários e profissionais de saúde, especialmente farmacêuticos, fiquem atentos.

Houve ainda 3,1% suspensos por ausência de autorização de funcionamento da empresa e 16,4% suspensos por ausência simultânea da referida autorização e do registro do produto. Somados, teremos a ausência de AFE como a terceira causa mais frequente, com 19,6%.

O decreto 79094/77 estabelece em seu artigo 75 que o funcionamento das empresas que exerçam ati-

vidades enumeradas no artigo 1º (extração, produção, fabricação, embalagem ou reembalagem, importação, exportação, armazenamento, expedição ou distribuição de produtos sujeitos à vigilância sanitária) dependerá de autorização do órgão de vigilância sanitária competente do Ministério da Saúde, à vista do preenchimento dos requisitos determinados pelo próprio decreto.

A Resolução de Diretoria Colegiada, RDC 210 de 4 de agosto de 2003 determinou que os medicamentos registrados somente devem ser produzidos por fabricantes licenciados, detentores de Autorização para Fabricação, que tenham suas atividades regularmente inspecionadas pelas Autoridades Sanitárias Nacionais competentes.

Isto quer dizer que empresas sem autorização de funcionamento podem não apresentar condições técnicas, operacionais, de segurança e de instalações adequadas à atividade que desempenham fato que pode comprometer seu produto.

Desvio de Qualidade

A causa mais frequente encontrada nas resoluções foi a reprovação em ensaio de controle de qualidade, comprovado por laudo técnico, com 22,7% das resoluções. Estas reprovações incluíram ensaios de aspecto, teor, dissolução, volume médio, dureza, uniformidade de peso, uniformidade de conteúdo, pH, potência, rotulagem, rótulo, microbiológico, esterilidade. Os ensaios foram realizados por laboratórios renomados como LACEN-AP (Divisão de Bromatologia e Química), Fundação Oswaldo Cruz/INCQS, Instituto Adolfo Lutz, Instituto Otávio Magalhães da Fundação Ezequiel Dias, Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, LACEN-GO, LACEN/PR, Laboratório Central Noel Nutels/RJ, LACEN-SC, Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Pernambuco.

O controle de qualidade se define como o conjunto de medidas destinadas a verificar a qualquer momento, em qualquer etapa da cadeia de produção, desde a fabricação, até o cumprimento das boas práticas específicas, incluindo a comprovação da qualidade, eficácia e segurança dos produtos. As especificações de qualidade visam determinar os critérios para aceitação de matérias-primas e dos produtos semi-elaborados a serem utilizados na fabricação de medicamentos; e os critérios para determinar se o produto acabado é dotado das qualidades que se lhe pretendeu atribuir.

A RDC 210/2003 estabelece que o fabricante seja responsável pela qualidade dos medicamentos por ele

fabricados, assegurando que estes são adequados aos fins aos quais se destinam, cumprem com os requisitos estabelecidos em seu registro e não colocam os pacientes em risco por apresentar inadequações de segurança, qualidade ou eficácia.

Portanto, a quantidade de suspensões ocorridas em função de desvio de qualidade é preocupante, e pode levar a duas constatações: a de que a fiscalização pós registro no país esta eficiente ou a de que o registro está sendo concedido de forma ineficiente, o que eleva os casos de desvio de qualidade de produtos registrados.

6.5 – Certificação de Boas Práticas de Fabricação

A quarta causa mais freqüente foi o não cumprimento das boas práticas de fabricação, com 13,8% das resoluções. A comprovação, por intermédio de inspeção sanitária, de que o estabelecimento de produção cumpre as boas práticas de fabricação e controle (BPFC) mediante a apresentação do certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação de controle, é um dos requisitos para concessão de registro de produtos. Apesar disso, a quantidade de empresas que não cumprem as boas práticas foi considerado elevado nos resultados deste trabalho. Esta é a constatação mais importante e mais grave dentre as apresentadas aqui, pois envolve aspectos intrínsecos, como o controle de qualidade, que é a parte das BPF que se refere à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não são liberados para uso, nem os produtos para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória.

As BPF determinam que todos os processos de fabricação devem mostrar ser capazes de fabricar medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações. Determinam também que deve haver validação das etapas críticas do processo de fabricação, e as áreas de produção devem ser providas de toda a infra-estrutura necessária.

Outros temas que também são envolvidos pelas BPF é o armazenamento, que deve ser adequado, e a distribuição, que deve minimizar qualquer risco à qualidade. Os lotes devem ser gerenciados de forma que possam ser facilmente rastreados e recolhidos, antes ou após sua venda ou fornecimento. Os procedimentos dos ensaios de controle de qualidade descritos devem ser validados considerando as instalações e os equipamentos disponíveis, antes de serem adotados rotineiramente.

Entre várias outras determinações presentes na RDC 210/2003 que podem estar sendo ignoradas ou contrariadas, gerando conseqüências imensuráveis à população usuária.

É importante ressaltar que foi efetuada uma pesquisa no site da ANVISA, já descrita em materiais e métodos, que procurou verificar a certificação nas empresas citadas em todas as RE's. (Excetuadas as que revogavam suspensões anteriores).

O resultado desta pesquisa é que 52,4% das RE's envolvem empresas que não possuem qualquer tipo de certificação, 3,4% envolvem empresas desconhecidas e 44,2% possuem certificação. Contudo, este último número pode ser decomposto em três classes, que são as certificações para linhas de produção não correspondente à suspensão (3,9%); as certificações que não estavam válidas na data da suspensão (21,8%) e as que realmente estavam válidas e correspondiam às suspensões (21,8%, 45 RE's). Isto permite concluir que houve produtos suspensos cujas empresas possuíam certificação de boas práticas de fabricação válido e pertinente àquele produto.

Diante disto, foi estabelecida uma relação entre as empresas certificadas (aquelas 45) e as causas que levaram à suspensão de seus produtos, para constatar se estas causas justificariam o cancelamento de suas certificações. Verificou-se que para a maioria delas, caberia sim o cancelamento de seu certificado, ou pelo menos a suspensão dele até a correção das inconformidades; já que 53,3% das certificadas tiveram seus produtos suspensos pro desvio de qualidade, 15,6% por ausência de registro e 11,1%, ou seja, cinco resoluções coincidiram com a causa do descumprimento das Boas Práticas de Fabricação. As demais não tinham as causas das suspensões explícitas na resolução.

É possível inferir destes dados, que a ANVISA precisa com urgência de uma norma que esclareça quais os critérios de suspensão ou cancelamento da certificação BPF.

As demais causas incluíram 8% por não cumprimento de exigências regulamentares não claramente expressas na resolução (já comentado), 4,9% de causas diversas. Estas últimas incluíam decisão judicial, medida de interesse sanitário, por iminente risco a saúde, por necessidade de garantir a segurança sanitária e eficácia dos produtos, entre outras. Pode-se concluir que nenhuma das causas incluídas na classificação "diversas" foram claras ou específicas na motivação da suspensão. Houve ainda 1,3% das resoluções que não apontaram qualquer motivo para a suspensão que determinavam.

CONCLUSÕES E SUGESTÕES

As RE's publicadas pela ANVISA carecem de uma padronização; As causas das suspensões, em muitos casos, não estão claramente expressas; Existem diferenças entre suspensão de fabricação e interdição cautelar; As quatro principais causas de suspensões são: comprovação de desvio de qualidade, ausência de registro de produtos, ausência de Autorização de Funcionamento de empresas e descumprimento de boas práticas de fabricação, nesta ordem; Existiram produtos suspensos cujas empresas possuíam certificação de boas práticas de fabricação.

As publicações das resoluções da ANVISA devem seguir um padrão, especialmente quanto à exposição das causas das suspensões estabelecidas por elas.

Uma atenção maior deve ser dada e uma conduta mais enérgica deve ser assumida diante das empresas que possuem certificação de boas práticas de fabricação e têm seus produtos suspensos, seja por ausência de registro, seja por desvio de qualidade, ou por qualquer motivo que possa ser razão para a suspensão ou cancelamento da referida certificação.

Uma resolução que esclareça em quais situações o certificado de boas práticas de fabricação deve ser suspenso ou cancelado deve ser editada e publicada com urgência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Decreto nº 79.094, de 05 de janeiro de 1977, Regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. D.O.U. – Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 07 de janeiro de 1977.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. D.O.U. – Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 24 de setembro de 1976.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. D.O.U. – Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 27 de janeiro de 1999.

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003, Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. D.O.U. – Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 14 de agosto de 2003.

Empresas de Medicamentos Certificadas com Boas Práticas de Fabricação (BPF) [Atualizado em 21 de novembro de 2007]. Disponível em:

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Volume II. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

VISALEGIS: consulte a legislação em vigilância sanitária. Disponível em:

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS TÉCNICAS DE FIBRINOGÊNIO DOSADO BCT ANALYSER (DADE BEHRING) E DERIVADO ACL 200 (INSTRUMENTATION LABORATORY)

PAULO HENRIQUE DA SILVA¹
SILVIA APARECIDA RAMOS²
VANIA ROVEDA²

1. Farmacêutico-Bioquímico, Docente da disciplina de Hematologia II do curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal do Paraná-UFPR.
2. Farmacêuticos-Bioquímicos graduados pela Universidade Vale do Rio Doce-UNIVALE

Autor responsável V.Roveda. E-mail: va.rove@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O fibrinogênio é uma proteína plasmática de alto peso molecular solúvel no plasma sanguíneo. É um polipeptídeo complexo produzido pelo fígado nos hepatócitos, apresenta a forma de um hexâmero composto por dois grupos com três polipeptídeos constituindo três diferentes pares de cadeia (alfa, beta e gama). Cada polipeptídeo é específico de um determinado gene ambos agrupados na região 50 Kb do cromossomo 4q32, NERMAN, V.A., 2007. O desenvolvimento do conceito de hemostasia universalmente aceito, foi introduzido por Andrew et al em 1980. Conforme opiniões diversas esses conceitos introduzidos por Andrew já não são tão apropriados frente ao grande avanço da tecnologia, MONAGLE, P. et al., 2006.

Apesar do conceito da cascata da coagulação representar um significativo avanço na compreensão da coagulação e de servir por muitos anos como um modelo, recentes experimentos clínicos observados demonstram que as hipóteses da cascata não refletem completamente os eventos da hemostasia in vivo, RIDDEL, J.P.Jr, et al., 2007. Um dos principais componentes da cascata da coagulação é o fibrinogênio, sendo o fator mais abundante no plasma variando em média 100 à 400 mg/dl, tendo papel de grande importância na formação do coágulo de fibrina, bem como, cofator na agregação plaquetária LAWRIE, A.S. et al. 1998. A cascata da coagulação é iniciada quando ocorre uma exposição do tecido subendotelial, levando a uma imediata ativação do endotélio, a qual se dá pela lesão ou dano propriamente dito ou ativação química do endotélio por meio de mediadores inflamatórios, BUTENAS, S.; MANN, K.G., 2002. O aumento

de fibrinogênio no plasma está associado com o aumento de risco de eventos vasculares. Já existem drogas específicas que auxiliam na diminuição dos níveis de fibrinogênio no plasma, por exemplo agentes que diminuem a concentração lipídica e anti-hipertensivos. KAKAFIKA, A.I., 2007.

A deficiência severa pode ocorrer como doença adquirida, consequência da síntese reduzida secundária à falência hepática e durante o consumo pelas coagulopatias. Disfibrinogênemias congênitas e adquiridas, foram descritas, que podem conduzir a um sangramento ou levar a um estágio trombótico, LAWRIE, A.S. et al., 1998, no entanto, algumas disfibrinogênemias exibem comprometimento da coagulação e diátese hemorrágica, enquanto outras apresentam uma maior tendência a trombose, HENRY, J.B., 1999. A afibrinogenemia congênita, na qual basicamente não há síntese de fibrinogênio, acarreta um distúrbio hemorrágico, o qual, paradoxalmente, não é tão severo quanto às hemofilias em termos de anormalidades articulares secundárias à hemorragia (hemartroses), HENRY, J.B., 1999. Os níveis do fibrinogênio ainda podem estar aumentados devido a mudanças fisiológicas, aos contraceptivos orais, e como proteína de fase aguda, LAWRIE, A.S. et al., 1998. Os ensaios de fibrinogênio são realizados na investigação desses episódios hemorrágicos, na monitoração da terapia trombolítica e como fator de risco para doenças coronarianas pode estar associado ao aumento da viscosidade plasmática MACKIE, I.J. et al., 2002, muitos médicos e laboratórios incluem juntamente com a dosagem de fibrinogênio, o tempo de protrombina (TAP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (KPTT) como um screening geral nos distúrbios hemostáticos, LAWRIE, I.J. et al., 2003.

No método de Von Clauss, a dosagem do fibrinogênio se dá em analisadores automatizados ou semi-automatizados, utilizando Kits comerciais, um excesso de trombina é adicionado ao plasma teste, o tempo de coagulação é mensurado e comparado com uma curva de calibração preparada com plasma referência com concentrações conhecidas de fibrinogênio, LAWRIE, I.J. et al., 2003. O ensaio do fibrinogênio de Clauss, baseado no tempo de coagulação da trombina, é a técnica mais freqüentemente usada, mas sofre variações na origem e composição dos reagentes. A maioria das técnicas são padronizadas para mensurar níveis baixos de fibrinogênio e podem ter a sensibilidade ou a exatidão diferente para níveis altos, MACKIE, I.J. et al., 2002.

O método do fibrinogênio PT- derivado, baseia-se na diferença entre a dispersão da luz na fase estabilizada de reação do tempo de protrombina antes da transformação do fibrinogênio em fibrina, correlaciona-se com a dosagem de fibrinogênio na amostra, PALARETTI, G. et al., 1991.

Numerosos analisadores coagulométricos oferecem essa estimativa do fibrinogênio baseado na mudança da dispersão da luz ou na densidade ótica durante o tempo de protrombina, obtendo-se, então o valor de fibrinogênio derivado, juntamente com o valor do TAP. Nestes testes, a mudança da dispersão da luz, ou da densidade ótica durante a formação do coágulo, mostra um aumento progressivo até que um platô esteja alcançado. A altura desta resposta da linha de base é proporcional à concentração do fibrinogênio, LAWRIE, A.S. et al., 1998.

A disponibilidade difundida do fibrinogênio estimado na prática laboratorial, levantou a necessidade de estudos e comparações sobre a variabilidade e a utilidade clínica dos diferentes ensaios, MACKIE, I.J. et al., 2002. Ao realizar estes ensaios coagulométricos além da visão pré-analítica é de grande importância que se leve em consideração e crie critérios de viabilidade de amostras a fim de evitar interferentes analíticos na execução do teste, como, hiperlipidemia, hiperbilirrubinemia e hemólise, o ensaio ótico certamente é o mais afetado. Dependendo do tipo de interferência e da análise a ser realizada, alguns métodos foram estudados para minimizar a influência de tais interferências, incluindo ultracentrifugação, ultrafiltração, desproteinização, extração dos lipídeos por solventes orgânicos, pré-incubação com oxidase de bilirrubina, entre outros. Porém, estas técnicas além de tomar muito tempo podem representar grande fonte de erros, e custos adicionais, JUNKER, R. et al., 2005. Assim, o objetivo do presente trabalho foi comparar as duas técnicas para a dosagem de fibrinogênio, através dos analisadores BCT Dade Behring, utilizando reagente para o teste Multifibren U, Dade Behring e ACL 200 Instrumentation Laboratory que mensura o fibrinogênio estimado por cálculo.

MATERIAL E MÉTODOS

Grupo de estudo: O trabalho foi realizado a partir de 50 amostras de plasmas frescos obtidos em dois laboratórios da cidade de Curitiba sendo que um deles realiza atendimento hospitalar.

Equipamentos: Os ensaios foram realizados em coagulômetro BCT (DADE BEHRING), o princípio metodológico se dá pela modificação do método de Clauss. O plasma citratado é levado à coagulação com um grande excesso de trombina. Neste caso, o tempo de coagulação depende largamente do teor de fibrinogênio da amostra.

Outro analisador utilizado foi o ACL 200 (Instrumentation Laboratory) pelo método Fibrinogênio PT- derivado. O processo de coagulação é desencadeado mediante a incubação do plasma com quantidades ótimas de trombolastina e cálcio. Mede-se o tempo que decorre até a formação do coágulo de fibrina. Pode-se também proceder à dedução do fibrinogênio através da análise da alteração do sinal óptico durante a determinação do tempo de protrombina.

Amostras: As amostras de sangue foram coletadas diretamente em tubos comerciais de vácuo (VACUETTE) com pressões negativas que contém a concentração correta do anticoagulante citrato de sódio, minimizando fontes de erro.

Após serem processadas em um laboratório as amostras foram alíquotadas (separação do plasma) e transportadas num período máximo de 12 horas, para o outro laboratório participante da pesquisa, sendo mantidas congeladas.

Reagentes: Os reagentes utilizados foram:

Multifibren U (Dade Behring): Trombina bovina, péptido retardador da agregação da fibrina; cloreto de cálcio; brometo de hexadimetrina; polietileno glicol 6000; cloreto de sódio; Tris; albumina bovina; conservante Azida de sódio. Produto apresenta-se na forma liofilizada devendo ser preparado com a quantidade de água destilada indicada no rótulo.

Thromborel S: Trombolastina liofilizada proveniente de placenta humana, cloreto de cálcio, estabilizadores, agentes de conservação (Gentamicina, 5-cloro-2-metil-4-isotiazol-3-on e 2-metil-isotiazol-3-on)

A finalidade principal desse estudo consiste em comparar exclusivamente os valores (mg/dL) que são liberados pelos analisadores, independente de qualquer fator interferente.

RESULTADOS

Os resultados individuais das análises podem ser observados na Tabela 1. A média e desvio padrão foram $310,32 \pm 101,275$ para o analisador BCT, e

441,92±165,171 para o analisador ACL 200. Os resultados foram então analisados para averiguar se existe ou não correlação ou associação entre as duas variáveis pelo coeficiente de Pearson, logo, as técnicas em estudo apresentam uma relação positiva entre si, com (valor de $r = 0,52$), porém não tão próximo de 1, sugerindo cautela quanto a confiabilidade dos resultados. A Figura 1 mostra um diagrama de dispersão onde foi ajustada uma reta de regressão linear $y=176,62+0,85x$, onde y são os valores obtidos pela técnica de fibrinogênio derivado ACL 200 e os valores de x são os valores do fibrinogênio dosado pelo BCT.

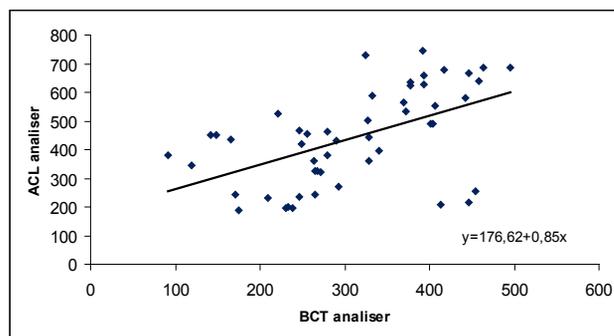


Figura 1. Diagrama de dispersão e a reta de regressão linear melhor ajustada pela relação entre as duas técnicas.

Tabela 1. Valores obtidos de fibrinogênio (mg/dl) através do aparelho BCT (Dade Behring) (I) e de fibrinogênio derivado através do aparelho ACL-200 (Instrumentation Laboratory) (II).

Amostra	I	II	Amostra	I	II
1	393	626	26	293	269
2	290	433	27	454	255
3	407	553	28	249	420
4	417	678	29	495	687
5	255	454	30	442	580
6	279	464	31	372	533
7	324	729	32	328	442
8	446	214	33	446	665
9	247	468	34	463	685
10	393	657	35	221	526
11	327	502	36	265	243
12	91	380	37	328	359
13	119	347	38	369	566
14	165	436	39	404	489
15	149	452	40	171	244
16	142	451	41	175	187
17	265	325	42	267	324
18	458	640	43	341	396
19	279	382	44	246	237
20	413	207	45	401	489
21	333	589	46	231	195
22	378	622	47	392	747
23	238	198	48	378	634
24	272	323	49	263	361
25	233	200	50	209	233

Estudos anteriores já demonstraram ser o fibrinogênio um marcador para eventos vasculares em doenças arteriais, e a investigação de problemas hemorrágicos já é bem estabelecida bem como os métodos utilizados pela prática clínica para as dosagens de fibrinogênio, ressaltando a grande importância de relatar a origem da trombotoplastina, preferencialmente escolher uma marca com pouca turbidez e considerar a categoria clínica do paciente, no que diz respeito a um quadro de sepse, doenças hepáticas, excesso de produtos de degradação da fibrina, ou casos de disfibrinogenemia, enfim casos que perturbam a polimerização da fibrina interferindo na formação final do coágulo, LAWRIE, A.S. et al., 1998.

Existe uma grande variedade de métodos, reagentes e analisadores para a execução do teste para dosagem de fibrinogênio. Esse estudo teve o intuito de demonstrar a existência de correlação entre as duas técnicas, assim podemos observar que apesar das metodologias mostrarem um valor de $r = 0,52$ positivo entre si, vimos no gráfico de dispersão que a correlação linear entre as variáveis reflete uma certa disparidade dos resultados, já que os pontos não estão muito próximos da reta. A dificuldade em questão se trata de valores distintos obtidos de uma mesma amostra dosada por metodologias diferentes, possuírem valores de referência semelhantes. O aparelho BCT faz uso para a realização do teste de fibrinogênio de um reagente próprio (MULTIFIBREN U). A exemplo de testes como tempo de protrombina se faz necessária a obtenção de uma curva padrão para a realização do teste. Essa curva de calibração para o equipamento BCT se faz por meio de três pontos que expressam então concentrações obtidas por meio de diluições pré-estabelecidas.

Esse equipamento segue o método de referência conhecido como método de Clauss. Já o aparelho ACL 200 apresenta seus resultados de fibrinogênio seguindo a curva de calibração para o teste de protrombina (TAP). Por isso os fibrinogênios são designados de fibrinogênios derivados. A tabela 1 e os gráficos apresentando os valores das concentrações de fibrinogênio obtidos para as cinquenta amostras analisadas, os quais deixam clara a grande diversidade entre as duas metodologias. Pode-se observar concentrações com elevada disparidade saindo da normalidade até mesmo para um valor dado como clinicamente alterado. As menores concentrações na grande maioria das amostras analisadas para esse estudo se deu através do aparelho BCT, o qual faz uso do método padrão de Clauss. Os valores obtidos através do equipamento ACL 200 por sua vez demonstraram concentrações bastante elevadas frente à outra metodologia em comparação. Essa grande disparidade entre o método PT e Clauss leva a crer que o fibrinogênio derivado

sofre maior interferência. Uma hipótese provável e já detalhada em outros estudos publicados faz referência a uma possível interferência na obtenção de fibrinogênio derivado para pacientes cujo resultado de TAP (tempo de protrombina) basal esteja alterado, como em pacientes em terapia anticoagulante. É possível observar valores mais elevados de fibrinogênio PT-derivado comparando com a técnica de Clauss, embora a discrepância não seja consistente em alguns casos, e podem depender do estado clínico do paciente bem como variações inerentes ao procedimento do teste, o reagente utilizado, calibrador e a combinação particular entre reagente e analisador, logo o PT-derivado pode ser menos confiável do que Clauss na investigação da diátese do sangramento, e pode ter inacurácia nas amostras com fibrinogênio elevado, MACKIE, I.J.et al., 2002.

Para essa classe de pacientes seria então esperado um valor aumentado de fibrinogênio frente às amostras dosadas por meio do método do TP-derivado. Esse trabalho foi realizado com uma população de estudo de origem hospitalar, sendo alguns destes pacientes tratados com alguma terapia anticoagulante, ou seja, com TAP alterado. Dessa forma não é possível fazer uma correlação exata da clínica desses pacientes com a variabilidade de resultados apresentada.

O objetivo era elucidar e demonstrar se uma mesma amostra submetida a diferentes metodologias para a dosagem da concentração de fibrinogênio (já que se utiliza o mesmo valor de referência para qualquer que seja o método empregado) teria como resultado um valor semelhante ou não, respeitando um limite de confiabilidade.

CONCLUSÕES

A comparação dos valores obtidos das cinquenta amostras analisadas entre os métodos Clauss (Método padrão, representado nesse estudo pelo aparelho BCT) e método do tempo de protrombina (fibrinogênio derivado ACL-200) mostrou variabilidade significativa nos resultados, apesar de ter uma relação positiva mostrado pelo coeficiente de correlação, merecendo atenção já que os valores de referência empregados são utilizados de forma igual para ambas as metodologias. Podemos concluir com este estudo a importância da padronização do método de escolha que se adapte adequadamente a rotina do laboratório, ou seja, no que se refere ao público alvo.

É interessante estabelecer uma espécie de limite de corte ou especificação para situação clínica ou terapêutica do paciente para poder utilizar a metodologia do TP- Derivado por exemplo, já que a dosagem de fibrinogênio por este método sofre sensivelmente alterações no aumento do tempo de protrombina, seja de origem medicamentosa ou patológica

AGRADECIMENTOS

Ao professor Paulo Henrique pelo incentivo e orientação neste projeto e também ao professor Yoshio Hashimoto pela excelente pós graduação ofertada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BUTENAS, S.; MANN, K.G. Blood Coagulation. **Biochemistry**, Moscou, v. 67, n. 1, 3-12, 2002.
- HENRY, J.B. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais**. 19 ed. São Paulo: Manole, 1999. 247p.
- HOFFMANN, J.J.M.L.; VERHAPPEN, M.A.L. Automated nephelometry of fibrinogen: analytical performance and observations during thrombolytic therapy. **Clinical Chemistry**, Netherlands, v.34, n.10, 2135-2140, 1988.
- JUNKER, R. et al. Interferences in coagulation tests – evaluation of the 570- nm method on the Dade Behring BCS analyzer. **Clin Chem Lab Med**, Berlin, v.2, n.43, 244-252, 2005.
- KAKAFIKA, A.I.; LIBEROPOULOS, E.N.; MIKHAILIDIS, D.P. Fibrinogen: a predictor of vascular disease. **Curr Pharm Des**, London, v. 13, 1647, 2007.
- LAWRIE, A.S. et al. Prothrombin time derived fibrinogen determination on Sysmex CA-6000. **Journal Clinical Pathology**, London, n.51, 462-466, 1998.
- LAWRIE, I.J. et al. Guidelines on fibrinogen assays. **British Journal of Haematology**, London, n. 121, 396-404, 2003.
- MACKIE, I.J. et al. A performance evaluation of commercial fibrinogen reference preparations and assays for Clauss and PT-derived fibrinogen. **Thromb Haemost**, Stuttgart, n. 87, 997-1005, 2002.
- MONAGLE, P. et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. **Thrombosis Haemostasis**, publicado em, v. 95, n. 2, ver pág, 2006.
- NEERMAN, V.A. Molecular mechanisms accounting for fibrinogen deficiency: from large deletions to intracellular retention of misfolded proteins. **Journal Thrombosis Haemostasi**, publicado em, v. 5, n. 1, 125-131, 2007.
- PALARETTI, G. et al. Fibrinogen assays: a collaborative study of six different methods. **Clinical Chemistry**, Bologna, v. 37, n. 5, 714-719, 1991.
- RIDDEL, J.P.Jr, et al. Theories of blood coagulation. **Journal Pediatr Oncol Nurs**, Oakland, v.23, n.3, 123, 2007.

ANÁLISE DA QUALIDADE DAS PRESCRIÇÕES MÉDICAS DE HOSPITAL PÚBLICO EM SÃO LUÍS-MA ATENDIDAS NUMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA

SUSANA MARIA LIMA VIANA
ANDRÉIA FONTINELE

1. Farmacêutica-Bioquímica, graduada pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA, São Luís-Maranhão, Brasil.
2. Farmacêutica, mestre em farmacologia pela UFRJ, Docente da Universidade Federal do Maranhão-UFMA no Hospital Universitário-HUPD, Rua Barão de Itapary, 227 – Centro – São Luís-MA
CEP: 65020-070 – Tel:(98) 2109-1000. E-mail: huufma@huufma.br

Autor responsável: S.M.L Viana. E-mail: susana.lima@gemmagalvani.com.br

INTRODUÇÃO

Desde o século XIX quando surgiu o medicamento moderno, este deve ser regido por critérios médico-sanitários, tendo como conseqüências o seu uso racional, baseado exclusivamente em critérios científicos, não se justificando portanto as atitudes agressivas da publicidade como práticas democráticas do mercado, tornando a liberdade dos prescritores, relativa e que até recentemente representava segundo Hampton “o direito... de fazer qualquer coisa para os seus pacientes”. Além disso, surgem como fatores limitantes dessa “liberdade de prescrição”, as incertezas do conhecimento científico, a organização e as limitações econômicas do setor saúde os mais básicos preceitos éticos do exercício profissional. (Perini, citando Gomes & Reis).

Existem hoje no Brasil aproximadamente quarenta mil especialidades registradas das quais, treze mil são comercializadas (Bermudez, 1992). Cerca de trezentas a quatrocentas indústrias farmacêuticas, fazem este registro (FIOCRUZ, 1999). Mas independente do número real de medicamentos, há unanimidade quanto à existência de um excesso diante das necessidades terapêuticas, já que as maiorias são cópias pré-existentes ou pequenas modificações, sem que nada alterem as indicações, confundindo, muitas vezes, os prescritores, dispensadores e usuários com seus nomes de marca. Estima-se que menos de 20% dos produtos de maior venda no Brasil podem ser considerados essenciais (Dupuy & Karsenty, 1979; Flexa, 1982; Bbaly et al, 1984; Rozenfeld et al, 1989; Bermudez, 1992 e 1995; Hheineck et al; 1998). Apesar desse quadro, a maior parte da população brasileira permanece sem acesso ao medicamento, justificada pela concentração do consumo.

Até o início dos anos oitenta, 60% do consumo estava com 20% da população, o que torna o Brasil um grande mercado para as indústrias farmacêuticas, mas também um grande problema de saúde pública. (Rozenfeld, 1989, Bermudez, 1992 e 1995, Gerez, 1993).

Prescrição

Segundo Perini, 1996, a prescrição é um processo de escolha e indicação de uma terapêutica adequada para o paciente, após um diagnóstico preciso e fundamentado na avaliação do seu estado geral e como conseqüência a indicação por escrito de medicamentos a serem usados e condutas adotadas, sendo chave na idéia da racionalização do consumo de medicamentos. (Perin, 1994)

De acordo com a política Nacional de Medicamentos (Portaria GM No 3.916/98), a prescrição é o ato de definir o medicamento a ser consumido pelo paciente, com a respectiva dosagem e duração do tratamento ; esse ato é expresso através da receita médica. A prescrição é o instrumento no qual se apóia a dispensação. Deve cumprir os aspectos legais contidos na Lei No 5991/73 e na resolução da ANVISA, No 10/01.

A prescrição, assim como a dispensação, envolvem questões de cunho legal, técnico e clínico, resultando em um documento de cunho legal pelo qual se responsabilizam quem prescreve e quem dispensa o medicamento, estando ambos sujeitos à legislação de controle e às ações de vigilância sanitária (Wannmacher & Ferreira, 1998); elas influenciam de forma importante a qualidade e quantidade do consumo de medicamentos e sofrem inúmeras influências ,desde a oferta de produtos e as expectativas dos pacientes até a propaganda das indústrias produtoras (Pepe & Travassos, 1995).

O Farmacêutico deve, no momento da dispensação, verificar a adequação da receita quanto a critérios técnicos e normativos e alertar o prescritor quanto a qualquer incongruência encontrada (Luíza,1994).

Normas técnicas e legais para prescrição

O prescritor deve observar para fazer uma correta prescrição, seguindo os princípios legais e técnicos. Os princípios legais estão descritos na **portaria 344/98 de 12/05/1998**(Brasil,1998) *que normatiza o receituário de medicamentos entorpecentes, equiparados e outros produtos sob controle especial; Na Lei N° 5991 de 17 de dezembro de 1973*(Brasil,1973) *que determina em seu artigo 35, que somente deverá ser aviada a receita que cumprir com os requisitos da escrita legível, escrita em vernáculo, nome e endereço de paciente, expressamente o modo de usar a medicação, contiver data e assinatura do profissional, endereço do consultório e número da inscrição no respectivo conselho profissional; Lei No 9787 de 10 de fevereiro de 1999*(Brasil,1999) *que estabelece as aquisições de medicamentos, sob qualquer modalidade de compra, e as prescrições médicas e odontológicas de medicamentos, no âmbito do Sistema único de Saúde – SUS, adotarão obrigatoriamente a Denominação Comum Brasileira- DCB ou na sua ausência, a Denominação Comum Internacional- DCI..* A Lei ainda remete a definição dos critérios para a regulamentação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Nesse sentido, a ANVISA (Brasil,2002) expressa as seguintes determinações:

a) No âmbito de SUS, as prescrições pelo profissional responsável adotarão obrigatoriamente a Denominação Comum Brasileira (DCB) e na falta a Denominação Comum Internacional (DCI);

b) Nos serviços privados de saúde, a prescrição ficará a critério do profissional responsável, podendo ser realizada sob nome genérico ou comercial, que deverá ressaltar, quando necessário, as restrições à intercambialidade;

c) No caso de o profissional prescritor decidir pela não intercambialidade de sua prescrição, esta manifestação deverá ser efetuada por item prescrito, de forma clara, legível e inequívoca, devendo ser feita de próprio punho, não sendo permitida quaisquer forma de impressão, colagem de etiquetas, carimbos ou outras formas automáticas para esta manifestação (Brasil, 2002).

Os princípios técnicos envolvem parâmetros farmacodinâmicos, farmacocinéticos e epidemiológicos.

Ao iniciarmos os trabalhos em uma Farmácia comunitária localizada próxima ao Hospital “Dr. Aderson de Souza Lopes”, São Luís-Ma nos incomodava a quantidade significativa de prescrições médicas infringindo as normas já legalizadas através das leis e portarias citadas acima, com falhas de posologia, ausência de concentração do medicamento, a não compreensão pelo cliente do que iria usar e como fazê-lo, também a prescrição com medicamentos e a

marca do laboratório (invariavelmente com o maior preço). Este procedimento nos fez deduzir que é efeito do trabalho de divulgação dos laboratórios farmacêuticos junto à classe médica, uma realidade em todo país. Este quadro e as outras ocorrências, nos direcionou para realização de uma análise da qualidade dessas prescrições e também descrição do perfil dos prescritores quanto à especialidade médica, gênero, classificação farmacológica, determinação da média do número de medicamentos por prescrição, análise da qualidade das prescrições com base nas normas legais (Lei 5991 de 17/12/73, portaria 344/98 de 12/05/1998 e Lei 9787 de 10/02/1999) e princípios técnicos à luz da literatura científica.

MÉTODO

Desenho do Estudo

Estudo descritivo sobre a qualidade das prescrições médicas provenientes do atendimento ambulatorial e do Hospital “Dr. Aderson de Souza Lopes” em São Luís-Ma no período de Janeiro à Junho/2005.

Amostra

Foram analisadas de forma qualitativa e utilizada amostragem aleatória.

Coleta de Dados

O estudo foi realizado utilizando 152 prescrições e, para coleta dos dados, foi utilizado um formulário (tabela 1) para análise das prescrições médicas seguindo critérios legais e técnicos.

Variáveis a serem estudadas

- ▶ Existência da identificação do usuário;
- ▶ Existência da concentração do medicamento;
- ▶ Existência da forma farmacêutica;
- ▶ Existência do método de administração do medicamento;
- ▶ Existência da posologia do medicamento;
- ▶ Existência da identificação do prescritor, assinatura e carimbo ou presença do Número do CRM;
- ▶ Descrição do medicamento segundo A DCB;
- ▶ Quantidade de medicamentos por prescrição;
- ▶ Subgrupo Terapêutico do medicamento segundo a classificação anatômica terapêutica Química (ATC);
- ▶ Especialidade do profissional de origem do prescritor;

Tabela 1

data		Identificação do usuário		Quantidade médica por prescrição	Concentração		Forma farmacêutica		Posologia		Método de administração		DCB		Especialidades médicas	Sexo do prescritor	
S	N	S	N		S	N	S	N	S	N	S	N	S	N		M	F

*S=Sim, N=Não/ M=Masculino e F=Feminino.

Fonte: adaptação própria a partir de modelo apresentado por Rocha (2003).

Local do Estudo

O Hospital "Dr. Aderson de Souza Lopes" está localizado no município de São Luís-Ma, inaugurado no dia 03 de outubro de 2002. É uma instituição pública na Gestão Estadual que presta serviços assistenciais aos usuários do Sistema Único de Saúde, nos setores emergencial, ambulatorial internações, sendo o único Hospital público para atender uma população estimada em 50 mil habitantes dos bairros que o cercam, equidistante do centro da cidade em 23 km, onde está localizado o Hospital de emergência mais próximo. Tem capacidade para 40 leitos em funcionamento*, o quadro de funcionários é da secretaria Estadual de Saúde e contratados por uma cooperativa. Possui 101 médicos distribuídos por especialidades:

- ▶ 11 Clínicos Gerais;
- ▶ 02 Cardiologistas;
- ▶ 03 Cirurgiões;
- ▶ 04 Endocrinologistas;
- ▶ 05 Gastroenterologistas;
- ▶ 06 Ginecologistas;
- ▶ 08 Obstetras;
- ▶ 09 Oncologistas;
- ▶ 10 Ortopedistas;
- ▶ 11 Pediatras;
- ▶ 12 Reumatologistas;
- ▶ 13 Urologistas
- ▶ 07 Hematologistas

Possui cinco dentistas, um farmacêutico, duas assistentes sociais; um nutricionista e dez enfermeiras. Nível médio são: 32 técnicos em enfermagem; oito técnicos em Radiologia; dois auxiliares de farmácia; duas técnicas em Gesso; dois auxiliares de serviços gerais; dois da rouparia e dois na copa.

Possui uma Farmácia, que é abastecida com os medicamentos destinados à Farmácia Básica, e distribuídos

para os agentes de Saúde da Família que atuam na área (cinco) e para o atendimento ambulatorial. Também são repassados os medicamentos dos programas de Hipertensão e Diabetes, que é deficiente a quantidade para o total de atendimentos do Hospital. Como consequência, os pacientes compram em Farmácia comercial para suprir suas necessidades. A partir dessas prescrições que chegam a Farmácia comunitária, que realizamos a Análise da qualidade, seguindo normas técnicas e Legais.

Análise e Interpretação dos dados

Foi feita uma descrição através de freqüências simples e percentuais das variáveis estudadas, apresentadas na forma de gráficos e tabelas visando analisar a qualidade das prescrições médicas provenientes do Hospital "Dr. Aderson de Souza Lopes", atendidas em uma farmácia comunitária em São Luís-Ma no período de Janeiro à Junho de 2007.

Aspectos éticos

Foi garantido o anonimato dos pacientes e dos prescritores. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética, ensino e pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão-HUPD/UFMA.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a realização da coleta de dados foram utilizados sete formulários que continham as variáveis a serem analisadas referentes às 152 prescrições, conforme apresentado na tabela-1. As informações coletadas foram expressas em tabelas e gráficos.

Das 152 prescrições a maioria apresentou erros em uma ou mais das variáveis descritas da legislação vigente, sendo que 75% não estavam de acordo com a Denominação Comum Brasileira – DCB, seguida de erros em métodos de administração, erros de concentração, forma farmacêutica, sem data e erros de posologia. Todas as

prescrições continham identificação do paciente e 1,3% não tinham identificação do prescritor, como demonstrado na Figura-1.

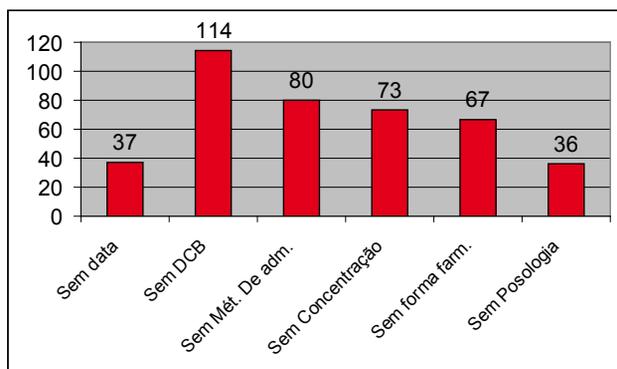


Figura 1. Apresentação de erros de prescrição conforme as variáveis selecionadas para o estudo referente às 152 prescrições no período de jan./fev./mar/abr./maio/jun./07 do Hospital “Dr. Aderson de Souza Lopes”, atendidas em uma farmácia comunitária, São Luís-MA.

Quanto ao gênero predominaram as prescrições dos médicos do sexo masculino, como demonstra a Figura -2:

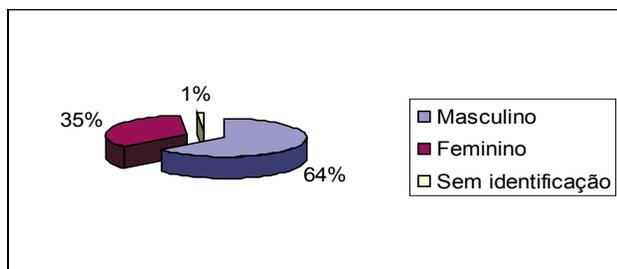


Figura 2. Distribuição das prescrições do hospital “Dr. Aderson de Souza Lopes”, atendidas em uma farmácia comunitária no período de jan./fev./mar/abr./maio/jun./2007.

A maioria das prescrições eram da especialidade de Clínica Geral 38%, onde 94% destas continham um ou mais erros das variáveis descritas na Figura-3 e Figura-4.

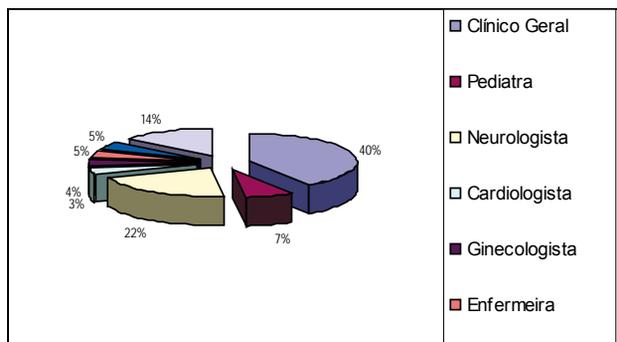


Figura 3. Identificação das especialidades responsáveis por 152 prescrições do Hospital “Dr. Aderson de Souza Lopes”, atendidas em uma farmácia comunitária no período de jan./fev./mar/abr./maio/jun./07, São Luís-MA.

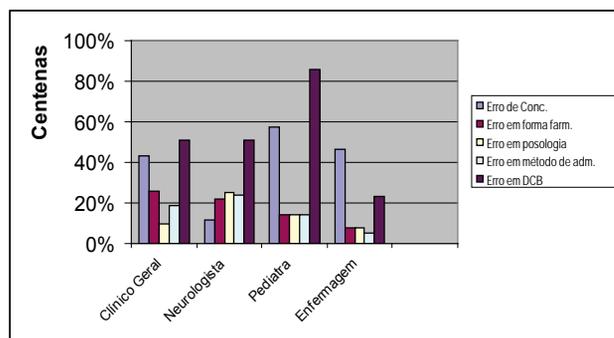


Figura 4. Apresentação de erros das variáveis, relacionando com as especialidades médicas das prescrições do Hospital “Dr. Aderson de Souza Lopes”, atendidas em uma farmácia comunitária no período de jan./fev./mar/abr./maio/jun./2007, São Luís-MA.

Os medicamentos que mais foram prescritos com falhas na concentração são os Diclofenaco (Especialmente o de potássio), Cloridrato de Ranitidina, Amoxicilina, Paracetamol, Norfloxacino, Metronidazol, Diazepam e Bromazepam. Verificou-se também a omissão de pesos e medidas oficiais adotadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT.

Na variável forma farmacêutica, as mais constantes falhas foram com os antibióticos e antiinflamatórios, enquanto que nos métodos de administração, as faltas de observações especialmente quanto aos contraceptivos orais e injetáveis são mais anotados.

As falhas cometidas em relação à posologia podemos exemplificar as mais comuns:

Hidroclorotiazida 25 mg Metronidazol 400
2 cp. 2X ao dia Tomar 2 cp. Duas vezes ao dia
Carbamazepina 100mg Amoxicilina 250mg
1 CP. 2X ao dia 1 medida 3X ao dia.
Carbamazepina SUS. Oral
1 medida 2X ao dia

A ausência dos horários estabelecidos para as doses dos medicamentos compromete a $\frac{1}{2}$ vida plasmática destes.

CONCLUSÃO

Analisando a qualidade das prescrições médicas de um Hospital integrado ao Sistema Único de Saúde –SUS, à luz de uma Farmácia comunitária, além do levantamento dos acertos e falhas em cada uma das variáveis levantadas nos leva a ratificar a importância do trabalho em equipe, visto que grande parte das falhas encontradas em cada prescrição pode ser contornada com a intervenção do Farmacêutico, algumas vezes junto ao médico, outras encaminhando o paciente para o mesmo Hospital .

A grande rotatividade dos profissionais médicos do Hospital "Dr. A S L" desde o início dos trabalhos em 2001 até os dias atuais*, faz com que haja pouco vínculo destes com os pacientes, dificultando a continuidade do tratamento, especialmente de pacientes Diabéticos, Hipertensos e acompanhamento Ginecológico, e isso é refletido no atendimento e conseqüentemente na prescrição.

O assédio publicitário dos Laboratórios Farmacêuticos é comum tanto no Hospital quanto na Farmácia comunitária, contudo por ser o médico o detentor da prescrição, este é o mais procurado para oferecimento de brindes dos mais diversos, tendo como conseqüência o baixíssimo número de prescrições com a DCB, e o que é mais preocupante é o grande número de medicamentos recém lançados por esses Laboratórios farmacêuticos que são prescritos e que o paciente tem que adquirir nas Farmácias comunitárias por preços altos, podendo o médico optar por medicamentos que fazem parte da pactuação do Estado e do Município ou senão por outros com custo muito mais reduzido. Esse quadro é relevante principalmente por se tratar de bairros (ao redor do Hospital) que até alguns anos atrás ainda eram considerados "de invasão" e que hoje predominam as famílias de trabalhadores da construção civil, empregadas domésticas e pequenos comerciantes e uma grande parte de desempregados oriundos do interior do Estado.

Todos que fazem parte dessas equipes de saúde ,sejam dos setores públicos, privados ou do terceiro setor, têm que se perguntar a quem estão servindo, se ao comércio ou aos pacientes? Essa reflexão faz-se necessária se quisermos modificar esse quadro, que historicamente nos acompanha.

Porém como podemos observar pelos resultados desse e de outros trabalhos envolvidos com o tema, é que a banalização de pequenos "erros" ,"falhas no tratamento",

tornaram-se uma rotina perigosa ,especialmente no Sistema único de Saúde. Esse artigo selecionou aleatoriamente um pequeno universo de prescrições médicas em um determinado espaço de tempo, para alertar aos profissionais envolvidos que podem e devem preocupar-se muito mais com os benefícios que os medicamentos prescritos podem trazer aos pacientes do que com o benefícios oferecidos pela rica indústria de medicamentos.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

ARRAIS, P.S.D.; COELHO, H.L.L. **Sistema de Farmacovigilância no Ceará**. Saúde em Debate, Rio de Janeiro, v.24, n. 56, p. 67-73, set./dez.2000.

ARRAIS, Paulo Sérgio D. Helena Lutésia L. Coelho, Maria do Carmo D. S. Batista, Marisa L. Carvalho, Roberto E. Righi e Josep Maria Arnau. **Perfil da auto medicação no Brasil/ Aspects of self-medication in Brazil**. 2004.

BRASIL. Lei No 9.787, de fevereiro de 1999, que dispõe sobre vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 11 de fev. 1999

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). Resolução No 357/2001, aprova o **regulamento técnico das Boas Práticas em Farmácia**. Disponível em : <http://www.cff.org.br/legis.html>. Acesso em : 12 mai.2005.

Mitsue Adriana Ivama, [et al.].**Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta/Brasília:Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 24p.**

_____. Portaria 344, de 12 de Maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**, Brasília, republicada dez. 1998.