

Brazilian Journal of ———

HEALTH AND PHARMACY

Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

Volume 1, Número 2, Abril de 2019.



Prezados leitores e colaboradores,

É com muita satisfação que apresento o segundo número do primeiro volume do periódico *Brazilian Journal of Health and Pharmacy* (BJHP) de domínio e responsabilidade do Conselho Regional de Farmácia do Estado de Minas Gerais (CRF/MG), sendo veiculada por meio eletrônico com acesso aberto e gratuito. Neste número temos artigos originais e de revisão, de pesquisadores de instituições públicas e privadas, de farmacêuticos e de outros profissionais da saúde, enviados por autores convidados e de livre demanda. Todos os artigos foram submetidos à revisão por pares, afim de garantir a homogeneidade e teor em qualidade, que nos levará em breve futuro, à sua indexação em bases de dados nacionais e internacionais, bem como sua qualificação e valorização. Para este fim, sugerimos também, senhoras e senhores leitores, que incluam os artigos aqui publicados, em suas citações de referências em trabalhos a serem publicados em outros periódicos, fator que contribuirá significativamente para o reconhecimento e índice de impacto do BJHP, quando de sua indexação e qualificação.

Assim, nossa missão de incentivar a divulgação e publicação de trabalhos relacionados à saúde humana ou às ciências farmacêuticas será, a cada novo número, mais forte e relevante. Este número de nosso periódico apresenta ainda um caráter especial por trazer aos leitores um artigo que descreve a história da Farmácia Escola, setor da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). Esta Escola de Farmácia completou 180 anos em 04 de abril de 2019, sendo o mais antigo curso de farmácia independente da América Latina, nos remetendo à importância da profissão farmacêutica como profissão da saúde. Na sequência BJHP apresenta um artigo de um produto natural que é parte de nossa cultura, o pequi, seguido de artigos que tratam de aspectos diversos relacionados aos medicamentos, área privativa da profissão farmacêutica. Para as revisões apresentadas, os convidados nos apresentaram os assuntos de modo a ampliar e renovar o conhecimento dos temas nos quais são expertises, abrilhantando ainda mais este volume. Agradecemos a todos os autores que nos confiaram suas publicações.

As publicações no BJHP contribuirão para a formação, incentivo e atualização de estudantes e profissionais na área farmacêutica e da saúde, e também para pesquisadores comprometidos com o desenvolvimento científico, tecnológico e inovador em nosso país, enfim todos que se interessam por conhecimento idôneo, para os fins eticamente possíveis.

As publicações não são restritas aos autores farmacêuticos, sendo também bem-vindos autores de todas as subáreas da saúde e das ciências biológicas.

Convidamos aos leitores, pesquisadores, docentes, estudantes e profissionais que submetam artigos para o número 3 do volume 1 do *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, com previsão de publicação em julho de 2019.

Andrea Grabe Guimarães

Editora chefe

EQUIPE EDITORIAL

EDITORA CHEFE

Andrea Grabe Guimarães
Universidade Federal de Ouro Preto

COMITÊ EDITORIAL

Alisson Brandão Ferreira
Faculdade Pitágoras de Betim

Andrea Grabe Guimarães
Universidade Federal de Ouro Preto

Jorgino Julio Cesar
Centro Universitário UNA

Pollyana Álvaro Spósito
Faculdade Dinâmica

Waldemar de Paula Júnior
Universidade Estadual de Montes Claros

Yula de Lima Merola
Faculdade Pitágoras de Poços de Caldas

SECRETARIA ADMINISTRATIVA

Maria Cláudia Moreira de Faria
Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

REVISORES

Alessandra Ésther de Mendonça
Universidade Federal de Juiz de Fora

Carla Penido Serra
Universidade Federal de Ouro Preto

Dorothéa Schmidt França
Universidade Estadual de Montes Claros

Elaine Amaral Leite
Universidade Federal de Minas Gerais

Elza Conceição de Oliveira Sebastião
Universidade Federal de Ouro Preto

Fabrcio Rios dos Santos
Universidade Federal do Mato Grosso

Fernando Gomes Oliveira
Universidade Federal de Goiás

Flávia Dayrell França
Universidade Federal do Espírito Santo

Juliana Hipólito Pessotti
Faculdade Dinâmica

Luiz Fernando Medeiros Teixeira
Universidade Federal de Ouro Preto

Mariléia Chaves Andrade
Universidade Estadual de Montes Claros

Nádia Aléssio Velloso
Universidade Federal de Mato Grosso

Neila Márcia Silva Barcellos
Universidade Federal de Ouro Preto

Sylvain Richard
Université de Montpellier, França

Valéria Barbosa Souza
Universidade Estadual de Campinas

Vanessa Carla Furtado Mosqueira
Universidade Federal de Ouro Preto

Veronica Cristina Gomes Soares
Universidade Paulista

ASSESSORA EDITORIAL

Danúbia Fernandes Pereira Salviano
Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

COMUNICAÇÃO E DESIGN

Amanda Coimbra
Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

Héllen Torres
Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

Pedro Godoy
Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

Luiza Godoy
Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

Metícia Faria
Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

SUPORTE TÉCNICO

Décio Vinícius Mota Pereira
Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

ARTIGOS ORIGINAIS

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-1>

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-2>

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-3>

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-4>

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-5>

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-6>

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-7>

ARTIGOS DE REVISÃO

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-8>

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-9>

A Farmácia Escola da Universidade Federal de Ouro Preto: da origem aos dias atuais

The Pharmacy of Federal University of Ouro Preto from the beginning until nowadays

COUTO, L.M.¹; MENDONÇA, A.E.²; SEBASTIÃO, E.C.O.^{1*}

¹ Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto/MG, Brasil

² Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora/MG, Brasil

Autor Correspondente: *Elza Conceição de Oliveira Sebastião

DEFAR, Escola de Farmácia, UFOP / Campus Morro do Cruzeiro s/n, Bauxita, Ouro Preto/MG - CEP 35400-000

Telefone: (31) 3559-1069; E-mail: elza.sebastiao@ufop.edu.br

Faculdade Pitágoras. Av. João Pinheiro, 1046 - Centro Poços de Caldas/MG | Telefone: (35) 2107-6027 | maria.coelho@pitagoras.com.br

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-1>

Recebido em 21/03/2018; Aceito em 05/04/2019

Resumo

A Farmácia Escola (FE) é um cenário para atividades de graduação, pesquisa e extensão dos cursos de Farmácia e tem como objetivo proporcionar ao estudante, além da integração teórico-prática, a vivência profissional por meio da prestação de serviços farmacêuticos. O objetivo do presente estudo foi realizar pesquisa documental sobre a história da Farmácia Escola da UFOP (FAESOP). A amostra envolveu sete profissionais que atuaram na administração/diretoria da FAESOP. Investigou-se a história da mesma, desde a sua criação até seu atual momento, utilizando metodologia de análise documental e entrevistas com atores-chave informantes, recrutados por meio da técnica metodológica snowball, técnica, esta, conhecida no Brasil como “amostragem em Bola de Neve”, ou “Bola de Neve” ou, ainda, como “cadeia de informantes”. Os resultados da análise histórica mostraram fatos relevantes, registros documentais e percepções dos entrevistados acerca da trajetória da FAESOP. A pesquisa em acervos históricos permite o estudo de uma série de elementos que constituem a história de uma instituição. Destacou-se o importante papel da FAESOP para a formação dos profissionais graduados na instituição, os diversos dilemas enfrentados para garantir a sustentabilidade da mesma e o seu papel essencial para a sociedade.

Palavras-chave: Farmácia Escola; Ensino Farmacêutico, Extensão Universitária, Estágios em Farmácia.

Abstract

The Pharmacy School is a scenario for practices of graduation, research and extension for Pharmacy courses which aims to provide the student with professional experience through the provision of pharmaceutical services, in addition to theoretical and practical integration. This study sought to conduct a documentary research on the history of UFOP Pharmacy School (FAESOP). The sample involved seven specialists who served in the administration / board of FAESOP. The history of the aforementioned unity was investigated, from its creation to its present moment, using documental analysis methodology and interviews with key informants, recruited through the snowball technique, which in Brazil is also known as “Snowball sampling”, or “Snowball” or as “informant chain”. The historical analysis showed relevant facts, documentary records and the interviewees’ perceptions towards the trajectory of FAESOP. The research in historical archives allows the analysis of a series of elements that constitute the history of an institution. It was highlighted the important role of FAESOP in the training of the professionals who graduated in the institution, the various dilemmas faced to ensure its sustainability and its essential role for society.

Keywords: Pharmacy School, Pharmaceutical Education, University Extension, Pharmacy Practice.



INTRODUÇÃO

As Farmácias Escolas (FE) podem ser consideradas como projetos de extensão das Faculdades/Escolas de Farmácia e Instituições de Ensino Superior, cuja meta principal é proporcionar aos estudantes, experiências teórico-práticas, por meio da vivência profissional com a prestação de serviços farmacêuticos às comunidades interna e externa às Instituições de Ensino Superior. Essas experiências trazem a realidade social para dentro da instituição à medida que leva a universidade a buscar soluções para atender a demanda social (ROSSIGNOLI e FERNANDÉZ-LLIMÓS, 2003), tais assertivas reafirmam o cenário das FE como campos férteis de possibilidades para integração com a pesquisa e o ensino na graduação e pós-graduação, além de promoção da integração ensino-serviço-comunidade. A essência da relação existente entre as FE, as universidades e a sociedade está representada na Figura 1.

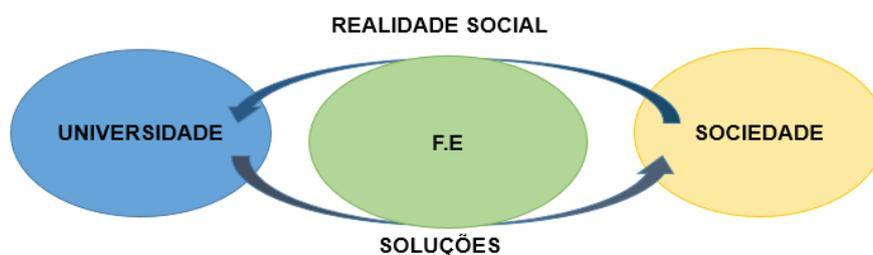


Figura 1: Relação da Farmácia Escola com a Universidade e Sociedade.

Fonte: autoria própria.

Entretanto, SATURNINO, FERNANDÉZ-LLIMÓS (2009) consideraram existir uma carência de estudos e publicações sobre as Farmácias Escolas no Brasil, além da ausência de legislação própria, destacando-se então, a necessidade de explorar mais este contexto. De acordo com os autores, a realidade das diversas FE espalhadas pelo país, até então, configura um quadro de insuficiência de informações e de padronização entre elas. Corroboram tais percepções, embora em épocas distantes entre si, ZUBIOLI (1992) e PIMENTA (2010), afirmando que, além de escassos, os registros sobre a história da Farmácia Brasileira e Farmácias Escolas (FE) existentes no país estão desalinhados. Esses autores afirmam, ainda, que a história dessas instituições vem sendo acumulada ao longo dos anos, sem, no entanto, ser documentada, a despeito de na década de 1960, o Conselho Nacional de Educação (CNE) ter definido o conceito de Farmácia Escola, Farmácia Universitária ou Farmácia Ensino,

ter fixado os conteúdos e a duração do curso de Farmácia, incluindo o estágio obrigatório para os estudantes a ser realizado em farmácias nas próprias universidades. De acordo ainda com o CNE, a existência e o funcionamento de uma FE devem ser obrigatórios na instituição para a execução de atividades relacionadas à assistência farmacêutica para todos os estudantes do curso. (CNE, 2002).

As atuais Diretrizes Nacionais Curriculares para os Cursos de Graduação em Farmácia avançaram nesse sentido, preconizando que a farmácia universitária deva funcionar como cenário de prática obrigatório da Instituição de Ensino Superior (IES), ou a ela vinculada, para a execução de atividades de estágio relacionadas à assistência farmacêutica, para todos os estudantes do curso (CNE, 2017).

Tal exigência pode constituir uma garantia desse avanço, visto que embora nos últimos anos tenha



sido observado um aumento exponencial no número de cursos de Farmácia no Brasil, até a primeira década dos anos dois mil, cerca de 60% das Instituições de Ensino Superior no Brasil que possuíam o curso de Farmácia, não contavam com uma FE (SATURNINO, FERNANDÉZ-LLIMÓS, 2009). O presente estudo pretende suprir a carência de um documento que conte a história da FAESOP e ressaltar sua importância para o curso de Farmácia por meio da criação de um *corpus* de pesquisa, que abrirá perspectivas para futuras investigações no campo de atuação. Estrategicamente, o estudo se propôs a identificar os profissionais que fizeram parte da trajetória da referida FE, de forma a obter informações relevantes e analisar os documentos relacionados.

FARMÁCIAS UNIVERSITÁRIAS NO BRASIL

As FE, ou em alguns casos Empresas Escola, devem estar comprometidas com o ensino, pesquisa e extensão para cumprirem o seu papel principal de formar profissionais capazes de exercerem uma prática reflexiva que alcance as necessidades da comunidade na qual estão inseridos (SOUZA e SILVA, 2010).

O ensino Universitário de Farmácia no Brasil vem passando por um período de ascensão, ou seja, um período de enorme expansão, que muitas vezes é indagada sobre a qualidade do mesmo. O acelerado crescimento desse segmento da educação superior, está, de certa forma, relacionado com a valorização do profissional e aumento da necessidade do mesmo no mercado de trabalho. (SANTOS, 2008).

Para CASTILHO (2004), o crescimento exponencial do número de cursos de graduação no país, em conjunto com as adaptações às novas diretrizes curriculares, tornam o profissional mais voltado à área do medicamento e suas interfaces, principalmente no que diz respeito à atenção primária à saúde.

A despeito da vital importância das FE para a formação dos profissionais, o incremento do número de tais

estabelecimentos não acompanhou o crescimento nos cursos de Farmácia no país. Este fato poderia ser devido à falta de investimento do governo na construção e viabilização das Farmácias Escolas até então, associado a uma falta de informação generalizada sobre esse tipo de estabelecimento e ainda, falta de padronização do ensino farmacêutico (SATURNINO, FERNÁNDEZ-LLIMÓS, 2009; PIMENTA, 2010).

Motivados pela falta de informação, padronização e articulação entre as IES de Farmácia, foi promovido em 2006 o Primeiro Encontro Nacional das Farmácias Universitárias (I ENFARUNI) com o propósito de discutir a realidade dessas organizações em todo o território nacional. A partir de então, foram realizados nove encontros, sendo o décimo realizado em junho de 2018.

Nesse intervalo, o CFF publicou a Resolução 480, de 2008, que trata dos serviços farmacêuticos na FE pública ou privada. A Resolução inclui ações de integração e participação do estudante de Farmácia nesses estabelecimentos, e ressalta que todas as ações devem ser feitas por profissionais farmacêuticos e/ou docentes qualificados.

Durante o I ENFARUNI foi criado um Grupo de Representantes das FE (GRUFE), que ao decorrer das demais edições elaborou a proposta de Padrões Mínimos de Funcionamento para as Farmácias Escolas. A discussão em torno do papel acadêmico e social das FE evoluiu moderadamente, porém ainda persiste a escassez de dados históricos e de padronização.

No entanto, um ganho expressivo para os cursos de Farmácia, foi a instituição da obrigatoriedade da estruturação de Farmácias Escola nas faculdades de Farmácia segundo Nota Técnica DAES/INEP nº 008/2015 publicada pela Diretoria Nacional de Avaliação da Educação Superior do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (Inep) em consonância com as diretrizes curriculares



nacionais para proporcionar espaço de formação acadêmica articulada com as necessidades do mercado/comunidade. As atribuições do farmacêutico, profissional imprescindível no acompanhamento das atividades no contexto das FE, são definidas por outro instrumento legal, a saber: RESOLUÇÃO Nº 610 DE 20 DE MARÇO DE 2015. De acordo com tal resolução, a FE atua como um laboratório didático especializado, cuja função é integrar o cuidado ao paciente e a prestação de serviços ofertados por ela. Desta forma, propicia a integração do conhecimento adquirido durante a graduação com a prática clínica, reforçando o aprendizado do profissional e garantindo a qualidade na assistência e educação farmacêutica. ALMEIDA e colaboradores (2013) apontaram as Farmácias Escolas como uma estratégia que já vem sendo utilizada há anos para operacionalizar a formação clínica com foco humanístico no paciente.

A ênfase de formação clínica no ambiente das FE relaciona-se estreitamente com as diretrizes curriculares atuais e com as normativas do Conselho Federal de Farmácia (CFF), que fortalecem e fundamentam essas atribuições do farmacêutico. Em 2013 foram publicadas as resoluções 585/13 e 586/13, que estabelecem as atribuições clínicas deste profissional e normatizam a prescrição farmacêutica. Neste documento está descrito a expansão das atividades clínicas do farmacêutico como resposta ao fenômeno da transição demográfica e epidemiológica observado na sociedade. As atribuições clínicas do farmacêutico visam a promoção, proteção e recuperação da saúde, além da prevenção de doenças e de outros problemas de saúde, evidenciando a importância da interação teórico-prática proporcionada pela experiência na prestação de serviços da FE à comunidade.

As políticas de preservação da memória institucional objetivam, de modo geral, organizar um acervo histórico e divulgar tais memórias (COSTA, 1995). No caso particular de FE, o fortalecimento da

memória institucional representaria um incentivo ao aprendizado de seus acadêmicos e à criação de uma mentalidade de pertencimento a um contexto histórico importante, despertando nestes o interesse em preservarem a memória. E, além disso, pode contribuir para a criação de uma produção sólida no país sobre o histórico e evolução do papel das FE na formação dos farmacêuticos.

METODOLOGIA

Característica metodológica

O presente estudo investigou a história da Farmácia Escola da Universidade Federal de Ouro Preto (FAESOP), desde a sua criação até o atual momento, utilizando entrevistas com atores-chave informantes, recrutados por meio da técnica metodológica snowball (BIERNACKI, WALDORF, 1981) e de análise de documentos fornecidos pelos mesmos. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP/UFOP), protocolo número **CAAE:** 79343717.3.0000.5150. Todas estas disposições estão de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Constituição da amostra

A amostra envolveu 07 (sete) personagens chave (especialistas) relacionados à administração/diretoria da Escola de Farmácia (EFAR), Fundação Educativa de Rádio e de televisão de Ouro Preto (FEOP), professores e funcionários. O conceito de especialista adotado foi o definido por CARDOSO e colaboradores (2005), isto é, como profundo conhecedor do assunto, seja por formação/especialização acadêmica, ou por experiência de atuação no ramo em questão. Foram eleitos especialistas por acreditar que teriam uma maior experiência e poderiam cooperar mais com o estudo.

Os participantes entrevistados foram informados sobre a importância de sua participação, assegurando-lhes o anonimato e a liberdade de desistir sem nenhuma

perda pessoal ou financeira. Aqueles que optaram por participar da pesquisa ficaram cientes de que os dados obtidos seriam apresentados a eles, bem como publicados em veículos de divulgação científica. Após todos os esclarecimentos, os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Coleta de dados

Foi utilizado um roteiro de entrevistas para a coleta de dados. As entrevistas foram gravadas e posteriormente o arquivo digital foi salvo com senha de proteção para acesso. A partir deste banco de dados, as entrevistas foram transcritas e analisadas. Medidas de proteção aos entrevistados foram tomadas para garantir a sua privacidade e confidencialidade. Caso o participante se sentisse desconfortável em gravar sua voz, foi proposta a utilização de um gravador com recursos especiais que alterasse a voz do colaborador.

As entrevistas ocorreram de maio a junho de 2018, segundo a metodologia "snowball" (Figura 2). Os sete participantes foram identificados por sigla, composta pela letra E seguida do número referente à ordem de entrevista. Apenas o primeiro entrevistado foi contatado por busca ativa. Alguns participantes foram procurados pessoalmente e outros através de redes sociais (*WhatsApp, Facebook*). O contato dos mesmos foi fornecido pelo participante que o indicou.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O surgimento da Farmácia Escola de Ouro Preto

A FAESOP teve seu primeiro modelo na década de 1980, que seguia o caráter comercial e funcionava no centro histórico da cidade de Ouro Preto, prédio da Escola de Farmácia (hoje Museu da Farmácia). Possuía atividades de estágios na graduação, com

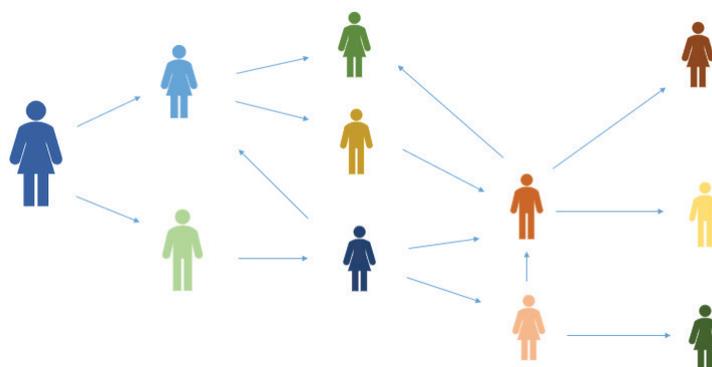


Figura 2: Esquema da Metodologia *Snowball*.

Fonte: autoria própria.

manipulação de medicamentos. Por motivos pouco elucidados pelos entrevistados, a FAESOP deixou de funcionar. Após um tempo, por motivos de segurança, o prédio da mesma foi demolido e o estabelecimento deixa de existir.

Na década de 1990, estudantes do curso de Farmácia especificamente em Ouro Preto, trouxeram em debate a necessidade da FE para a formação dos novos profissionais na instituição. Foi discutido na Escola de

Farmácia sobre a necessidade de sua reimplantação, com oportunidade de montá-la no Centro de Saúde da UFOP, devido à proximidade com outros profissionais da saúde que já trabalhavam no mesmo. Diante deste contexto, os idealizadores fizeram contato com a Prefeitura Municipal de Ouro Preto com projeto de reimplantação. Haveria atividades de manipulação e dispensação de medicamentos. Anos depois viria a falir por dificuldades de financiamento pelo SUS. Com a aprovação do projeto em 1991, foi construído



o prédio da FAESOP, com endereço na Rua Três, nº 306-328, Campus Morro do Cruzeiro, Ouro Preto-MG. Porém por falta de professores que assumissem as atividades de orientação de estágio, pela carência de profissionais farmacêuticos e dificuldades financeiras da Prefeitura Municipal de Ouro Preto, o projeto não se sustentou por muito tempo e a mesma deixou de existir. Os entrevistados não souberam detalhar por quanto tempo a Farmácia Escola ficou fechada, mas em 1998, foi elaborado um novo Projeto, com a justificativa para sua reabertura, que apresentou como principais argumentos à administração superior da UFOP: necessidade de outro modelo de farmácia com formação de estudantes dentro de uma nova concepção de dispensação de medicamentos, que apresentasse um viés de saúde e não apenas comercial. Neste modelo, havia atividades de ensino, pesquisa e extensão universitárias, mas sem manipulação de medicamentos. Contudo, o momento da política impunha que para a mesma existir, ela deveria ser comercial. A exemplo da FE da Universidade Federal de Minas Gerais, que pelo fato de concederem descontos aos clientes, conseguiram ter um faturamento consideravelmente alto, acreditava-se que a FAESOP poderia gerar um grande faturamento também e então reabriu-se a FE no ano de 1998.

Foram elaborados, em 1999, o primeiro Estatuto da Farmácia Escola e do Estágio Supervisionado para os futuros colaboradores, contendo os objetivos e responsabilidades da FAESOP e deveres dos estudantes e funcionários, bem como as atividades exercidas pelo Diretor técnico, pelo auxiliar técnico de farmácia, pelo auxiliar geral, pelos estagiários. Neste momento foi criado um Comitê Diretor e outro científico composto por docentes da Escola de Farmácia, para supervisionar e dar apoio às atividades da graduação, extensão e pesquisa no estabelecimento. A normativa consistiu também dos procedimentos padrões operacionais e da classificação de descontos concedidos. Com o passar

do tempo surgiram alguns problemas relacionados à localização do ponto comercial, a pouca adesão dos funcionários, dos técnicos, dos professores e estudantes da UFOP, às dificuldades financeiras e às questões burocráticas. A universidade deixou de conseguir repor os medicamentos e não existiam mais recursos para investir. A FAESOP foi fechada em meados de 2003.

Em 2005 foi realizada reforma estrutural de espaço no Centro de Saúde da UFOP, para que a FAESOP fosse novamente aberta, agora nos moldes públicos e conveniada à Prefeitura Municipal de Ouro Preto (2005), inserida no Sistema Único de Saúde. As atividades eram de atenção farmacêutica e dispensação de medicamentos. Com recursos obtidos por meio de projeto submetido ao Ministério da Saúde, foram realizadas melhorias na infraestrutura e a contratação de novos funcionários. Este recurso custeou cursos de capacitação, salários de auxiliares de farmácia, bolsistas e os salários dos farmacêuticos.

Em 2006 o novo currículo é implementado na EFAR e a FAESOP passa a ser cenário de prática obrigatório de atividades de dispensação de medicamentos. Não há atividades de manipulação.

Em 2008 foi realizado um concurso público na UFOP para a seleção de um Farmacêutico responsável técnico efetivo. Estágios obrigatórios são feitos em parte na FAESOP. Algumas atividades de extensão são realizadas ali, sob supervisão docente e da Farmacêutica Responsável-Técnica (RT).

Em 2013, foi realizada uma reforma no prédio, caracterizando um ambiente de saúde. A reformulação da mesma foi considerada como a Etapa Clínica, que voltava a atenção para as pessoas. O ambiente foi programado para acolher os pacientes e garantir sua satisfação. Apesar do modelo clínico, a FAESOP não possuía muito envolvimento dos docentes da Escola de Farmácia.

Em 2015 a UFOP abre novo concurso público para

mais um Farmacêutico efetivo da FAESOP com vistas a ampliação dos serviços clínicos e dos estágios supervisionados.

Em 2017 novo Estatuto é aprovado, com a efetiva participação docente e representação estudantil e da Farmacêutica RT.

Em 2018 a FAESOP se consolida como cenário de práticas de estágios, recebendo estudantes dos períodos iniciais para estágios observacionais e estágio de fim de curso em Assistência Farmacêutica. Passa a executar com veemência as consultas farmacêuticas, que passam a ser rotina e também como extensão universitária. Outras atividades de ação social (extensão) são desenvolvidas pelos docentes da Escola de Farmácia da área de Assistência Farmacêutica com a participação de estudantes, como campanhas para o uso racional de medicamentos, fotoproteção, câncer de mama, Dia Mundial do Diabetes entre outras. A FAESOP tem contribuído na pesquisa, com a participação mais incisiva das farmacêuticas na orientações de Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC). Com vistas a eminente implantação da Residência Multiprofissional em Saúde da Família e Comunidade, as farmacêuticas participaram de processo de capacitação em preceptoria.

Ao final de 2018 é aprovada a nova Matriz Curricular do Curso de Farmácia segundo as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia e os estágios na FAESOP definitivamente passam a ser obrigatórios ao longo do curso, inclusive com atividades de Educação em Saúde. Para se adequar às normas de funcionamento, volta a ser discutido um projeto de implantação de serviços de farmacotecnia para estágios obrigatórios na Farmácia Escola da UFOP.

Atualmente, funcionando no Centro de Saúde da UFOP, no modelo público, conveniado ao SUS, o estabelecimento fornece gratuitamente aos usuários do SUS os medicamentos da Relação Municipal de Medicamentos. No que tange às atividades, adicionalmente às de ensino na graduação, são articulados projetos de inserção na FAESOP na residência multiprofissional como cenário de prática; ações sociais de extensão são instituídas como rotina, bem como práticas de atenção farmacêutica e desenvolvimentos de TCC e de pesquisa na pós-graduação.

Com o intuito de facilitar a visualização dos acontecimentos ocorridos foi elaborada uma linha do tempo da história da FAESOP (Figura 3).

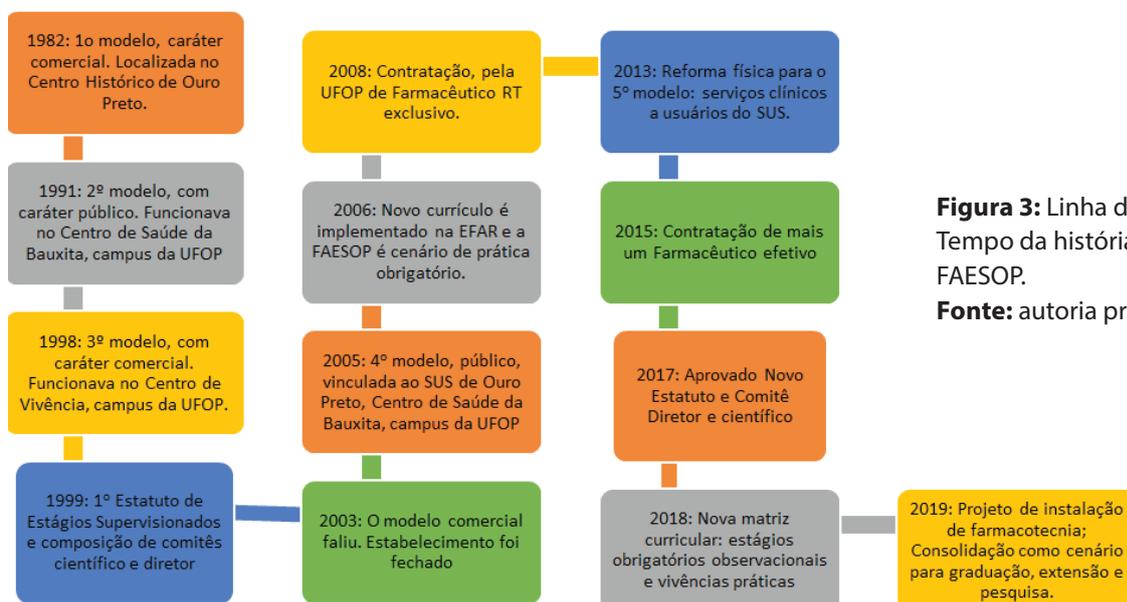


Figura 3: Linha do Tempo da história da FAESOP.

Fonte: autoria própria.



Conceito, filosofia e objetivo da existência da FAESOP

Estão descritos a seguir as considerações acerca do conceito, filosofia e objetivo da existência da FAESOP de acordo com a percepção dos entrevistados.

Segundo a Nota Técnica do Conselho Federal de Farmácia nº 01/2016, publicada em junho de 2016, as FE têm como objetivo garantir a qualificação acadêmica dos estudantes propiciando a integração dos diversos conhecimentos que compõem a estrutura curricular do curso, através de estágios, projetos de extensão e pesquisa, sendo capaz de reforçar a formação do profissional farmacêutico, buscando sempre a garantia e a melhoria da qualidade da educação.

O atual Estatuto da FAESOP dispõe (Art. 3º e Art 4º) da sua natureza e dos objetivos:

“A Farmácia Escola, órgão de natureza acadêmico assistencial deve funcionar como modelo de prática farmacêutica no seu âmbito de atuação; A Farmácia Escola tem por objetivo formar o estudante para o exercício da profissão farmacêutica com base nos princípios humanísticos, para desenvolver suas atividades com ética e em conformidade com legislações profissionais e sanitárias”.

Na percepção dos entrevistados, unanimemente citaram que o principal objetivo da existência da FE é servir como local de prática profissional, laboratório realístico, baseado nos parâmetros éticos, de uma filosofia de formação que tenha a farmácia como estabelecimento de saúde.

De acordo com o entrevistado E5 “O objetivo sempre foi de um modelo de prática, que o estudante graduado na UFOP quisesse reproduzir algum exemplo que teve quando estagiário, sendo capaz de modificar o cenário externo. Buscando sempre formar profissionais com uma visão multiprofissional”.

A entrevistada E3 citou que “Acredito que a filosofia da existência da FE varia de acordo com o professor

coordenador da gestão, o responsável técnico e da equipe. Sobre o que eles creem em relação ao real papel do farmacêutico, sobre o que é a Atenção Farmacêutica e a Farmácia Clínica”.

O entrevistado E6 citou “Não consigo imaginar um curso de Farmácia que não tenha uma FE, para impor a filosofia pedagógica, que é falada em sala de aula, na prática. Para o aluno realmente conseguir, depois de formado, desenvolver realmente uma identidade profissional coesa, forte, inabalável. Sendo de fato um farmacêutico”.

A entrevistada E1 considera ser um grande aprendizado, o adquirido na FAESOP. Frisou ainda que quando são realizados estágios em outras cidades, em farmácias comerciais, acontecem situações divergentes à teoria. Citou “Já a FAESOP é uma farmácia pública, fazemos tudo dentro da regularidade, para que os estudantes aprendam mesmo o funcionamento correto, aprendam a lidar com as pessoas, a terem ética”.

Foram feitas considerações acerca das vantagens da existência da FE, vantagens essas consideradas inúmeras, desde a vivência da prática, o contato com o paciente, a interação com outros profissionais da saúde, o conhecimento do serviço público e as suas dificuldades e, acima de tudo, as implicações de todas essas ações ao paciente. Acredita-se que essas experiências são capazes de promover conhecimento diferenciado ao estagiário.

E5 cita que “É na FE que se vê todo o ciclo da Assistência Farmacêutica”.

Para a entrevistada E3 a principal vantagem da existência da FAESOP no molde associado ao SUS é de não existir o dilema comercial.

Para E6 um diferencial existente na FE é o suporte dos professores. Quando estagiou relatou que “No começo, todas as sextas-feiras as professoras iam dar suporte”. Citou que “A grande vantagem é que era



um local que permitia bastante aprendizado, sem pressões comerciais. A gente aprendia muito. E não se dividia entre ter que ser comercial e ser pedagógica”.

Para E4 outra vantagem é “que os usuários tinham a atenção e o tratamento especializado, diferente de algumas farmácias comerciais comuns, onde normalmente saíam do estabelecimento sem informações precisas sobre o medicamento, às vezes pela falta de paciência do atendente”.

A entrevistada E2 acredita que a prestação de serviço para a comunidade pela FE tem um papel social. Citou “Alguns pacientes chegam aqui falando que os atendemos muito melhor do que em outros lugares”.

Para E1 a principal vantagem da existência da FE é a disponibilização dos medicamentos vinculada ao fato da existência dos estudantes e auxiliares permitindo uma dispensação mais cuidadosa, fazendo com os pacientes se sintam mais acolhidos.

A investigação confirmou o conceito, filosofia de

existência e vantagens da FE de acordo com as percepções dos entrevistados. Os profissionais atuantes na história da FAESOP compreenderam a importância do estabelecimento para o aprendizado e vislumbraram melhorias e conquistas na área.

Infraestrutura física

Está representada a seguir a comparação entre a infraestrutura física atual da FAESOP e os Padrões Mínimos adotados para as Farmácias Universitárias (Figura 4). Os aspectos estruturais descritos contemplaram a FAESOP em todos os seus modelos anteriores, segundo os relatos dos entrevistados.

Segundo a Nota Técnica do Conselho Federal de Farmácia nº 01/2016, publicada em junho de 2016, a FE deve ser localizada, projetada, construída ou adaptada compatível com as seguintes legislações: RDC/Anvisa nº 50, de 21/02/2002, RDC/Anvisa nº 189, de 18/07/2003, publicada no D.O.U de 21/07/2003 e a RDC/Anvisa nº 67, de 8/10/2007.



Figura 4: Infraestrutura atual (2019) da FESOP comparada aos Padrões Mínimos para as Farmácias Universitárias.

Fonte: autoria própria.

No primeiro modelo da FAESOP, pouco se sabe sobre a infraestrutura. Tomou-se conhecimento apenas da existência de um prédio localizado no mesmo lote da Escola de Farmácia, no centro histórico da cidade de Ouro Preto.

Já na década de 1990, quando a FAESOP existiu em seu segundo modelo, conveniado ao SUS, no Centro de Saúde da UFOP, nos moldes de farmácia pública, existia sala de manipulação compactada com área de preparação de bases, área de lavagem



de matérias primas e de controle de qualidade; área para treinamento de funcionários e estudantes com mesas e cadeiras suficientes; área de dispensação do medicamento composto por balcões; sanitários e área administrativa. No final da década de 1990, a FAESOP passou a funcionar no seu terceiro modelo, com definição comercial, no Centro de Vivência da UFOP, com sala de atendimento privado para acompanhamento farmacoterapêutico com mesa, cadeiras, computadores, acesso à internet (apenas em 2004), balança, glicosímetro, aparelho para mensuração da pressão arterial, bibliografias básicas e confiáveis e arquivos com cadastro dos pacientes; área para treinamento de funcionários e estudantes composta por mesa, cadeiras suficientes, quadro e computador; área de dispensação do medicamento com balcão e caixa; sala para aplicação de injetáveis; almoxarifado e área administrativa.

Em 2005 a FAESOP retomou o seu funcionamento nos moldes de farmácia pública e sua estrutura física era composta por sala de atendimento privado para acompanhamento farmacoterapêutico com mesa, cadeiras, computadores com acesso à internet, balança, glicosímetro, aparelho para aferição da pressão arterial, bibliografias básicas e confiáveis e arquivos com cadastro dos pacientes; área para treinamento de funcionários e estudantes com mesa, cadeiras suficientes, quadro e computador; área para dispensação de medicamentos com mesas; sanitários e área administrativa.

Em 2013, as áreas de dispensação de medicamentos foram planejadas com sofá, mesa de atendimento com cadeiras para proporcionar ao paciente um ambiente mais aconchegante e convidativo. Os medicamentos deixaram de ficar expostos em evidência como nos outros modelos. As cores da FAESOP foram mudadas com o objetivo de gerar um ambiente mais agradável e diferenciado do Centro de Saúde onde está estabelecida.

Atualmente a FAESOP possui a mesma infraestrutura de 2013, localizada no Centro de Saúde da UFOP (Figuras 4a e 4b), porém com pequenas mudanças de distribuição de espaço: prédio de três andares; sanitários, copa, depósito de material de limpeza no subsolo, área de dispensação de medicamentos no térreo; sala administrativa onde ficam a bibliografia referência, sala para atendimento farmacoterapêutico e sala de reuniões ou de estudos no primeiro andar. Conta ainda com uma sala de Atenção Farmacêutica no Ambulatório (fora do prédio principal) onde são atendidos pacientes de projetos encaminhados por profissionais da saúde. Atualmente a FAESOP segue quase todos os Padrões Mínimos de Farmácia Universitária exigidos (CFF, 2016). A sala de procedimentos farmacêuticos não é necessária, pois os mesmos são realizados na sala de enfermagem do Centro de Saúde, mesmo bloco físico da FAESOP.

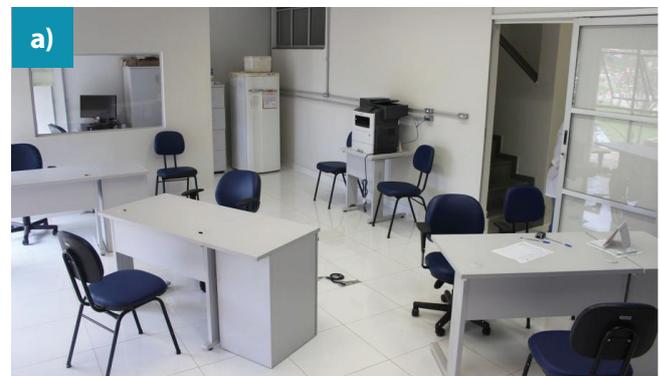


Figura 4a,b: Ambientes da FAESOP localizada no Centro de Saúde da UFOP. Áreas de dispensação.

Fonte: Facebook da Farmácia Escola da UFOP, 2019.

Serviços e procedimentos farmacêuticos

Todos os serviços e procedimentos prestados devem ser destinados ao paciente, à família, à comunidade e a gestão do estabelecimento. A FE tem o papel de reconhecer a saúde como direito de todos e garantir a integralidade da assistência. As atividades de graduação priorizam a capacitação humanística dos estagiários como a comunicação, liderança,

educação permanente, humanização, ética e trabalho em equipe, além de questões técnico-científicas como o raciocínio clínico e informações sobre a farmacoterapia.

Na Figura 6 está representada a linha do tempo dos serviços farmacêuticos e das ações de saúde coletiva ofertados desde a criação da FAESOP até os dias de hoje.



Figura 6. Linha do tempo dos serviços ofertados na FAESOP.

Fonte: autoria própria.

Desafios

Apesar dos problemas evidentes e que demandavam soluções, os profissionais envolvidos com a história da instituição sempre desempenharam suas funções em busca do sucesso das suas gestões. Neste momento descreveremos as percepções dos entrevistados em relação aos dilemas enfrentados na FE.

Na percepção de E5 o principal problema sempre foi a questão da administração, acredita-se que para os professores é muito difícil assumir o papel de gestão da FE, pois existem outras funções a serem executadas. Citou que acredita que a atual farmacêutica RT exerce um papel muito importante, devido ao fato de ser funcionária da instituição e lidar com os gestores do município.

Na percepção do entrevistado E6 o principal problema da FAESOP no final da década de 1990 era a questão comercial. Citou, "Ela não estava localizada em um ponto adequado, era um local não muito vistoso. Apostamos muito na comunidade universitária, como técnicos, estudantes e professores, acreditando que seriam potenciais consumidores da FE, mas isso não aconteceu". Relembrou ainda que quando a FAESOP foi inaugurada, existia um bom movimento e depois foi diminuindo, afetando tanto a parte financeira, quanto a parte pedagógica.

Na percepção da entrevistada E3 o principal problema da FAESOP no final da década de 1990 era a questão do dilema comercial com a questão da ética. Citou que é terminantemente contra



o farmacêutico da drogaria ser o dono, ser o empresário, acredita que isso interfere na atuação do profissional farmacêutico nos moldes da economia brasileira. Citou, "Em outros países este sistema funciona, porém no Brasil não funciona bem desta maneira". Foi ressaltado que na época da FAESOP comercial, as outras drogarias da cidade de Ouro Preto acreditavam que o estabelecimento praticava uma concorrência desleal pelo fato de ofertarem descontos à comunidade, já que era possível pelo fato de não existirem alguns gastos fixos como aluguel, funcionários. Em relação aos estágios, E3 ressaltou que "as drogarias da cidade não gostavam de oferecer aos estudantes [os estágios], pois acreditavam que como a Escola de Farmácia já tinha uma FE, eles deveriam estagiar na mesma. Eles não entendiam que a filosofia da FE era ser de ensino". Outro problema destacado por E3 foi a falta de conhecimento ou até mesmo de interesse dos professores da importância de se existir uma FE. Disse, "Ao lado da história, somente agora estamos vivendo a potencialização da Farmácia Clínica e da Assistência Farmacêutica. Nunca foi prioridade da Escola de Farmácia de Ouro Preto a área da Assistência Farmacêutica". Recordou que apenas em 2006, com a implantação do currículo generalista, começou a existir uma maior visibilidade da área, pois foram criadas três vertentes: Assistência Farmacêutica, Análises Clínicas e Indústria. Relatou que a visibilidade desta área foi mudando com o tempo, em Ouro Preto e nacionalmente, foi sendo potencializada pela questão farmacoeconômica, onde os farmacêuticos do Sistema Único de Saúde começaram a ser valorizados não pelas suas habilidades clínicas, mas pela questão financeira, fortalecendo o papel do farmacêutico na sociedade."

A entrevistada E3 considera que são muitos os dilemas enfrentados pela FAESOP. Acredita que "está por vir uma mudança drástica no sentido de melhorar a visibilidade e interesse pela FE, com a

contratação de novos professores, com a valorização profissional, com a influência da Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica, o interesse de novos estudantes pelas atividades clínicas". Disse acreditar que essa visibilidade deva aumentar em função das novas Diretrizes Nacionais Curriculares do Curso de Farmácia vigentes desde 2017, obrigando a implantação de FE's para que então os cursos sejam reconhecidos pelo Ministério da Educação (MEC). Disse, "Isso conforta e fortalece, pois sinaliza para todos os docentes e discentes que a prática de todos os serviços clínicos farmacêuticos é muito importante".

Na percepção da entrevistada E4 o principal problema da FAESOP na sua época era a falta de autonomia, o que causava a defasagem de estoque.

Na percepção da entrevistada E7 o principal problema da FAESOP no final da década de 1990 era a questão administrativa. Citou "Não existia poder de pagamento, tinha-se a liberdade para comprar, porém o pagamento dependia do tempo e disponibilidade da FEOP". Disse que "A farmácia deveria ser comercial também, pois ela tinha que se sustentar, pois o que é passado para o aluno, é que a farmácia é um estabelecimento de saúde, porém ela também deveria arcar com suas contas. Não adianta só dar informação do medicamento se não entrar dinheiro para pagar o básico".

Na percepção da entrevistada E2 o principal problema da FAESOP atualmente é colocar o projeto de Farmácia Clínica para funcionar. "É necessário desenvolver uma estratégia para colocar em prática a Farmácia Clínica e impulsionar os atendimentos, pois acredito que isso será muito benéfico para as pessoas, para o serviço como um todo".

Na percepção da entrevistada E1 o principal dilema atualmente da FAESOP é a vinculação com o Centro de Saúde. Citou que "Apesar da FAESOP estar localizada no complexo Centro de Saúde (ambulatório, unidade básica de saúde e a Farmácia), a mesma não pertence



ao Centro de Saúde, ela pertence a Escola de Farmácia, ou seja, são administrações diferentes”.

Notadamente são vários os dilemas enfrentados pela FAESOP, todavia é necessário aprofundar a reflexão sobre os meios e os modos como a formação profissional vem acontecendo, ou seja, analisar se os conteúdos curriculares e as metodologias de ensino utilizados permitem ao estudante aprender tanto os procedimentos técnico-científicos indispensáveis ao exercício profissional como, também, desenvolver visão crítica em relação ao processo de trabalho e a sociedade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo referiu-se a um projeto de pesquisa cujo resultado é a obtenção deste documento que relata a história da FAESOP, destacando-se a importância de atuar no sentido de preservar os acervos documentais, como é o caso da FAESOP. A preservação dos documentos até hoje se deu com base no interesse de alguns docentes que trabalham ou trabalhavam na instituição. Felizmente, houve empenho de diversos professores personagens da FE em manter tal documentação. Porém, por não existir uma política institucional de preservação dos acervos históricos, esses poderiam não ter chegado aos dias atuais.

A pesquisa em acervos permite o estudo de uma série de elementos que constituem a história de uma instituição. Desde 1980 até muito recentemente, nos diversos modelos em que existiu a Farmácia Escola da UFOP, nunca foi documentado por fotografias dos estudantes que ali estagiaram, dos docentes envolvidos, das comemorações, das aulas práticas, entre outros. Com o advento das redes sociais, apenas recentemente um perfil da FAESOP foi criado no *Facebook* e ali são compartilhadas algumas fotos de eventos.

Por meio deste trabalho foi possível caracterizar a importância da FAESOP para a comunidade local e

para o profissional farmacêutico graduado na UFOP, através da participação efetiva e dos ricos relatos dos profissionais docentes e técnicos da instituição. É importante ressaltar que a presença da FAESOP na universidade não é relevante apenas pelo fato do aprendizado teórico prático ao estudante, mas também pela necessidade de atender a sociedade e produzir novos conhecimentos.

A inserção e comprometimento de docentes na Farmácia Escola, seja como comitê científico ou comitê diretor, parece ser determinante para seu bom funcionamento nas diversas atividades que oferece à comunidade.

Outros relatos de experiências das FE existentes no país são necessários e importantes para a troca de experiências exitosas (ou não). Compreender os limites do que vivenciamos no passado nos permite planejar estrategicamente o que desejamos para nosso futuro!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, R.B.; MENDES, D.H.C.; DALPIZZOL, P.A. Ensino farmacêutico no Brasil na perspectiva de uma formação clínica. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 3(35): 347-354, 2013.
- BIERNACKI, P.; WALDORF, D. Snowball Sampling: Problems and techniques of Chain Referral Sampling. *Sociological Methods & Research.* 2: 141-163, 1981.
- CARDOSO, R.L.A.; ABIKO, A.K.; HAGA, H.C.R.; INOUE, K.P.; GONÇALVES, O.M. Prospecção de futuro e Método Delphi: uma aplicação para a cadeia produtiva da construção habitacional. *Revista Ambiente Construído.* Porto Alegre, 5(3): 63-78, 2005.
- CASTILHO, S.R. Reflexões Sobre o Ensino Farmacêutico no Brasil (2004). Site Portal Educação. Disponível em <https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/direito/reflexoes-sobre-o-ensino-farmaceutico-no-brasil/182>, acesso em 20 de outubro de 2017>.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF. Dispõe sobre as atribuições do farmacêutico na farmácia universitária e dá outras providências. Resolução nº 610, de 20 de março de 2015. Lex: Reunião Plenária SHIS QI 15 Lote L. Lago Sul, Brasília, 2015.



- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF. Nota técnica nº01/2016. A farmácia universitária como indicador obrigatório na avaliação dos cursos de Farmácia. Brasília, 01 de junho de 2016, acesso em 20 de junho de 2018. Disponível em: <http://www.cff.org.br>
- CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO. CNE. Câmara de Educação Superior. Texto referência para a audiência pública sobre as Diretrizes Curriculares Nacionais para o curso de graduação em Farmácia. Comissão da Câmara de Educação Superior: Brasil, Março de 2017. 11p.
- CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO. CNE. Resolução CNE/CES nº2, de 19 de fevereiro de 2002. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia. Brasília, 2002.
- COSTA, I.T.M. Memória institucional: um conceito em definição. *Informare*, Rio de Janeiro, 1(2): 45-51, 2017.
- FÓRUM NACIONAL DE FARMÁCIAS UNIVERSITÁRIAS - FNFU – Farmácia Universitária: Padrões Mínimos. Goiânia: Gráfica/UFG, 2017. 18p.
- PIMENTA, P.S. A farmácia escola e suas relações com a sociedade: uma representação do caso da FAU/UFF. 2010. Rio de Janeiro. 167 p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia), Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca. Rio de Janeiro.
- ROSSIGNOLI, P.; CORRER, C.J.; FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F. Interesse dos acadêmicos nas atividades de estágio em farmácia escola em Curitiba-Brasil. *Revista Seguimento Farmacoterapêutico*. XX: 62-68, 2003.
- SANTOS, J. S. Ensino farmacêutico: porque é preciso mudar? *Pharm. Bras.*, XI(64): 4-5, 2008.
- SATURNINO, L.; FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F. A Farmácia Escola no Brasil: estado da arte e perspectivas. *Rev. Bras. Farm.* 90(3): 204-210, 2009.
- SOUZA, J.M.O.; SILVA, A.O. A representação do ensino, pesquisa e extensão, para os alunos e professores por meio da associação livre de palavras. *Revista Ibero-Americana de Educação*, 52(3): 1-12, 2010.

Caracterização fitoquímica da polpa e amêndoa de *Caryocar brasiliense* Cambess

Phytochemical characterization of the pulp and almond of *Caryocar brasiliense* Cambess

FERREIRA, T. S.¹; DE PAULA JÚNIOR, W.^{2*}

¹ Farmácia de Manipulação Minas-Brasil, Montes Claros/MG, Brasil

² Departamento de Fisiopatologia da Universidade Estadual de Montes Claros, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Montes Claros/MG, Brasil

Autor Correspondente: *Waldemar de Paula Júnior

Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes | Departamento de Fisiopatologia - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Avenida Professor Rui Braga, S/N - Vila Mauriceia, Montes Claros/MG, CEP: 39401-089 | E-mail: wddepaulajr@gmail.com
Telefone: +55 (38) 99190-7235

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-2>

Recebido em 17/03/2019; Aceito em 31/03/2019

Resumo

Caryocar brasiliense Cambess, o pequi, constitui uma das espécies vegetais mais importantes do cerrado. Na medicina tradicional, seus frutos, comumente denominados pequi são empregados como tonificantes, afrodisíacos e antitumorais. A pesquisa fitoquímica em plantas investiga a presença de constituintes químicos com possibilidade de potencial biológico e terapêutico. O presente trabalho teve como objetivo realizar abordagem fitoquímica em amêndoa e polpa de *C. brasiliense*. A amêndoa, e a polpa foram obtidas a partir do fruto adquirido comercialmente no mercado de Montes Claros, MG, triturados em liquidificador, submetidos à secagem em estufa a 50°C. Após, foram submetidas à abordagem fitoquímica para identificação de alcalóides, glicosídeos antraquinônicos, flavonóides, saponinas e taninos. Os resultados dos testes foram positivos para presença de alcalóides, flavonóides, saponinas, taninos e negativo para presença de glicosídeos antraquinônicos. A presença de compostos verificada nesta abordagem fitoquímica, sugere a realização de outros estudos para avaliação de atividades biológicas de extratos e frações provenientes da amêndoa e polpa de *C. brasiliense* que possam contribuir para identificação de princípios ativos com potencial terapêutico.

Palavras-Chave: *Caryocar brasiliense* Cambess, extrato, pequi, fitoquímica.

Abstract

Caryocar brasiliense, pequi, is one of the most important plant species of the cerrado. In traditional medicine, its fruits, commonly called pequi, are used as toning, aphrodisiac and antitumor. Phytochemical research in plants investigates the presence of chemical constituents with the possibility of biological and therapeutic potential. The present work has as objective to realize phytochemical approach in almond and pulp of *Caryocar brasiliense* Cambess. The almond and the pulp were obtained from the fruit commercially purchased in the market of Montes Claros - MG, crushed in blender, submitted to oven drying at 50°C. Afterwards, they were submitted to the phytochemical approach to identify alkaloids, anthraquinone glycosides, flavonoids, saponins and tannins. The results of the tests were positive for alkaloids, flavonoids, saponins, tannins and negative for the presence of anthraquinone glycosides. The presence of compounds verified in this phytochemical approach suggests other studies to evaluate the biological activities of extracts and fractions from the almond and pulp of *Caryocar brasiliense* Cambess that may contribute to the identification of active principles with therapeutic potential.

Keywords: *Caryocar brasiliense* Cambess, extract, pequi, phytochemical.



INTRODUÇÃO

O pequi é uma das principais espécies do cerrado brasileiro (FIGUEIREDO; MAIA; FIGUEIREDO, 1989), pertencente à família *Caryocaraceae*, com ocorrência associada às vegetações do tipo campo, cerrado, cerradão, mata calcárea e “murunduns” (SILVA et al., 1991; ALMEIDA, SILVA, 1994). A família *Caryocaraceae* é dividida em dois gêneros, *Caryocar* L. e *Anthodiscus* G. Mey (BARRADAS, 1972) com 16 espécies, das quais 12 podem ser encontradas no Brasil (ARAÚJO, 1995; SILVA, 1973).

Caryocar brasiliense Cambess é conhecido popularmente como pequizeiro, embora seus frutos possam receber várias denominações tais como pequi, piqui, piquiá, pequi-do-cerrado, pequerim, amêndoa-de-espinho, almendro, barbasco, grão-de-cavalo, suari, jiquiá, pequizeiro, piquirana (RIZZINI, 1971; BRAGA, 1976; FERREIRA, 1980; ALMEIDA et al.,

1998). É uma planta semidecídua, heliófita, seletiva xerófila, geralmente ocorre em agrupamentos mais ou menos densos tanto em formações primárias quanto secundárias (LORENZI, 2000). O fruto é sazonal com safra entre os meses de novembro e fevereiro, dependendo da região (LORENZI, 2000).

O pequi constitui uma das espécies mais importantes do cerrado, sendo árvore frondosa, com altura podendo ultrapassar 10 metros (Figura 1). A casca é espessa, gretada, de coloração escura. A madeira é de coloração amarela ou pardo-amarelada, pesada e resistente a agentes de deterioração (FERREIRA, 1980). Em cada planta pode-se encontrar de 500 a dois mil frutos. Eles apresentam de 06 a 14 cm de comprimento e de 06 a 10 cm de diâmetro, com peso unitário variando de 100 a 300 gramas. Cada fruto pode ter entre uma a quatro sementes (ALMEIDA; SILVA, 1994).



Figura 1. Pequizeiro (*Caryocar brasiliense* Cambess), árvore nativa do cerrado.

(Fonte: Acervo do autor)

O fruto (Figura 2) é uma drupa recoberta por uma casca fina, de cor verde-acinzentada que constitui o exocarpo. O mesocarpo, rico em tanino, é pouco fibroso, envolvendo de um a quatro putâmens. O endocarpo é constituído por espinhos e filamentos, sendo duro e lenhoso, alojando uma semente oleaginosa de cor branca (amêndoa). As sementes são

duras, protegidas pelo endocarpo com revestimento de acúleos finos e resistentes. A amêndoa é composta de dois cotilédones de massa branca, oleosa, pouco resistente, adocicada, protegida por uma película pardacenta (BARRADAS, 1971). A polpa (endocarpo ou putâmens) do pequi apresenta grande poder nutritivo (RIGUEIRA, 2003).



Figura 2. Fruto de *Caryocar brasiliense* Cambess. I (fruto inteiro); II (castanha); III (polpa) e IV (caroço).
(Fonte: Acervo do autor).

O *Caryocar brasiliense* Cambess apresenta grande interesse econômico, principalmente por seus frutos serem usados na culinária regional e na extração de óleo para a fabricação de cosméticos (ALMEIDA et al., 1998; ALMEIDA and SILVA, 1994).

Na medicina tradicional, os frutos são empregados como tonificantes, afrodisíacos, antitumorais, além de atuar contra bronquites, gripes e resfriados. As folhas são adstringentes, além de estimular a produção da bÍlis (ALMEIDA and SILVA, 1994; BRANDÃO; LACA-BUENDÍA; MACEDO, 2002). As folhas e frutos são utilizados para tratamento de afecções respiratórias, oftalmológicas e hepáticas. As sementes são usadas como afrodisíacas. O óleo da polpa de pequi é amplamente usado como agente tônico contra asma, gripe, resfriado e doenças broncopulmonares (ALMEIDA and SILVA, 1994; ROESLER et al., 2007). O pequi tem atraído a atenção de pesquisadores devido às suas atividades antibacterianas, antifúngicas, antiparasitárias e antioxidantes (PASSOS et al., 2001; HINNEBURG et al., 2006; PAULA-JUNIOR et al., 2006).

LIMA et al. (2007) relataram que a polpa do pequi possui valores de fenólicos totais superiores aos encontrados na maioria das polpas de frutas consumidas pela população do Brasil, porém a amêndoa apresenta um teor reduzido de fenólicos, demonstrando que a polpa do pequi é um alimento com elevado potencial antioxidante. Essa propriedade sugere a participação do pequi contra as enfermidades degenerativas, como câncer, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, devido ao seu alto conteúdo de constituintes químicos: vitamina C, E, carotenóides e polifenóis (HINNEBURG et al., 2006).

A casca do pequizeiro, além de ser utilizada em curtume, é tintorial fornecendo tinta amarelo-castanho comumente empregada pelos tecelões mineiros (BRANDÃO; LACA-BUENDÍA; MACEDO, 2002).

A pesquisa fitoquímica em plantas é realizada preliminarmente com caráter de identificar os seus metabólitos secundários e investiga a presença



de constituintes químicos com possibilidade de potencial biológico e terapêutico. (FALKENBERG, SANTOS, SIMÕES, 2007; FACUNDO; MOREIRA 2005). Os principais compostos vegetais com interesse científico são: alcalóides, antraquinonas, flavonóides, saponinas e taninos. O objetivo deste trabalho foi realizar abordagem fitoquímica clássica da amêndoa e da polpa de *Caryocar brasiliense* Cambess.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado com a amêndoa e a polpa *Caryocar brasiliense* Cambess, obtidos a partir do fruto adquirido comercialmente no mercado de Montes Claros, MG. Foram triturados, separadamente, em liquidificador, submetidos à secagem em estufa a 50°C e armazenados ao abrigo da luz em temperatura ambiente até o momento do uso. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

Os ensaios da abordagem fitoquímica (MATOS, 2009) para evidenciar as principais classes de substâncias químicas presentes no material vegetal foram realizados por meio de reações qualitativas entre material vegetal e reagentes específicos para cada classe.

1. Pesquisa de alcalóides: 2 g do material vegetal foi levado à fervura com solução de ácido sulfúrico (20 mL) a 1% (v/v), com posterior filtração simples. O filtrado foi resfriado à temperatura ambiente e utilizado nas reações de caracterização de alcalóides com os reagentes de Dragendorff, Mayer, Bertrand, Bouchardat/Wagner, Sonnenschein e Hager. A positividade das reações é caracterizada pela formação de precipitado característico.
2. Pesquisa de flavonóides: 2 g do material vegetal foi levado à fervura por 2min em solução de etanol 70% (v/v). Após filtração, foi testado para a presença de flavonóides usando-se a reação de Shinoda. Ao extrato alcoólico foram adicionados

fragmentos de magnésio metálico (7-10) e, vagarosamente pelas paredes do tubo de ensaio, foi vertido HCl concentrado (2 mL). A positividade da reação (formação de cianidina) é evidenciada pelo aparecimento de coloração vermelha no tubo reator.

3. Pesquisa de glicosídeos antraquinônicos: 0,1 g do material vegetal foi levado à fervura em 8 mL de solução a 25% de etanol (v/v) por dois minutos e filtrado. O material obtido foi acidificado (pH 4,0) com solução de ácido sulfúrico a 5% (v/v), aquecido e levemente resfriado. Para a extração, adicionou-se clorofórmio (5 mL) com agitação suave. A camada orgânica foi transferida para um tubo de ensaio, à qual adicionou-se igual volume de amônia diluída a 10% (v/v) em água. Após forte agitação, a mistura foi deixada em repouso e a presença de glicosídeos antraquinônicos verificada pela formação de cromóforo avermelhado na camada aquosa.

4. Pesquisa de saponinas: 2 g do material vegetal, em água deionizada (10 mL), foi submetido à agitação vigorosa por quinze segundos e, em seguida, deixado em repouso à temperatura ambiente. A positividade da reação foi observada pela formação de espuma persistente por, pelo menos, quinze minutos.

5. Pesquisa de taninos: 2 g do material vegetal em pó foi levado à fervura em água destilada (25 mL) por 2 min. O filtrado foi distribuído em cinco tubos sendo adicionados de gotas de solução de gelatina 2% (v/v), solução 5% de cloridrato de quinina, solução 10% (v/v) de $Pb(AcO)_2$, solução 4% de $Cu(AcO)_2$ e solução 10% de $FeCl_3$. A positividade dessas reações foi evidenciada pela presença de turvação e/ou precipitação e, na reação com $FeCl_3$ pela precipitação azul para taninos hidrolisáveis, ou verde, para taninos condensados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação à prospecção fitoquímica verificou-se a presença de metabólitos secundários (Tabela 1) com grande importância medicinal, tais como alcalóides, flavonóides, saponinas e taninos, o que sugere que as possíveis propriedades medicinais dessa planta estão relacionadas à presença desses compostos.

Alcalóides são substâncias orgânicas, de origem natural, cíclicas, de baixo peso molecular, contendo um nitrogênio (SIMÕES, 2007a; DEWICK, 2009). Podem ser encontrados em todas as partes dos vegetais com acúmulo preferencial em um ou mais órgãos SIMÕES (2007a).

Tabela 1: Abordagem fitoquímica clássica em amostras da polpa e amêndoa de *Caryocar brasiliense* Cambess.

	<i>Caryocar brasiliense</i> Cambess	
	Polpa	Amêndoa
Alcalóides	+	+
Glicosídeos	-	-
Antraquinonas	-	-
Flavonóides	+	+
Saponinas	+	+
Taninos	+	+

Os flavonóides compõem uma ampla classe de substâncias de origem natural com diversas funções: proteção contra a incidência de raios ultravioleta e visível; proteção contra microrganismos e insetos; atração de agentes polinizadores; antioxidantes; controle da ação de hormônios produzidos pelos vegetais e inibidores de enzimas. Saponinas são glicosídeos de esteróides e terpenos policíclicos que apresentam elevada massa molecular. Podem ser utilizadas como adjuvantes em formulações, componentes ativos em drogas vegetais e como matéria-prima para a síntese de esteróides. SIMÕES (2007d).

Os taninos são compostos fenólicos de grande interesse econômico e ecológico. Apresentam solubilidade em água, possuindo a habilidade de formar complexos insolúveis em água com proteínas, gelatinas e alcalóides (MELLO, 2001). Esses compostos são importantes componentes gustativos, sendo responsáveis pela adstringência de muitos frutos e produtos vegetais. São capazes de complexar com proteínas, sendo essa característica, a base para as suas propriedades como fatores no controle de insetos, fungos e bactérias tanto quanto para suas atividades farmacológicas SIMÕES (2007e).

Embora este trabalho não tenha realizado a identificação de compostos isolados no material vegetal, os dados obtidos na abordagem fitoquímica são preliminares e indicam diversidade de compostos secundários tanto na amêndoa quanto na polpa do pequi.

A presença de compostos secundários em *Caryocar brasiliense* tem sido realizada por vários pesquisadores. Em avaliação fitoquímica em folhas de pequizeiro realizada por DIAS (2011), DEUS (2008) e PASSOS et al., (2002), não foram encontrados alcalóides. BEZERRA et al., (2002) detectou presença de flavonóides em extrato da folha e no caule de pequizeiro. PEREZ (2004) encontrou flavonóides no mesocarpo interno (polpa), endocarpo (caroço espinhoso) e exocarpo do pequi. DIAS (2011) não encontrou saponinas em folhas de *C. brasiliense*, enquanto que MAGID et al., (2006) detectou saponinas na casca de *Caryocar villosum*.

Neste trabalho foi possível identificar tanto taninos condensáveis quanto taninos hidrolisáveis. Assim como BEZERRA et al., (2002) que identificou taninos condensados e hidrolisáveis nas folhas e caule de *C. brasiliense*.

A presença e a quantidade de compostos secundários de uma planta são influenciadas por vários fatores como espécie, parte da planta utilizada, preparo do



material vegetal, qualidade dos reagentes envolvidos nos ensaios, procedimento adequado das técnicas, tipo de solo, índice de pluviosidade, clima e outros. Outro dado interessante é que a maioria dos trabalhos é realizada com o mesocarpo do pequi, polpa comestível. Este trabalho avaliou além do mesocarpo, também a amêndoa, parte do fruto geralmente negligenciada por consumidores e pesquisadores.

Apesar dos ensaios utilizados na abordagem fitoquímica serem clássicos, eles são utilizados até os dias de hoje tanto em aulas práticas nas universidades quanto em pesquisa. Como informado anteriormente, são ensaios preliminares indicando a presença de compostos secundários merecedores de atenção e de pesquisa mais detalhada sobre os seus constituintes isolados e sua atividade biológica.

CONCLUSÃO

Os testes fitoquímicos foram positivos quanto à presença de alcalóides, flavonóides, saponinas e taninos, e negativo para glicosídeos antraquinônicos, sugerindo que outros estudos sejam realizados com outras partes da espécie *Caryocar brasiliense* Cambess com a finalidade de identificar uma droga com potencial terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, S.P.; PROENÇA, C.E.B.; SANO, S. M.; RIBEIRO, J.F. Cerrado: espécies vegetais úteis. Planaltina: EMBRAPA/CPAC, 1998. 464p.
- ALMEIDA, S.P.; SILVA, J.A. Pequi e Buriti: importância alimentar para a população dos cerrados. Brasília, Embrapa CPAC, 38p. (Embrapa - CPAC. Documentos, 54). 1994.
- ARAUJO, F.D.A review of *Caryocar brasiliense* (Caryocaraceae) – na economically valuable species of the central Brazilian cerrados. *Economic Botany*, Bronx, 49 (1): 40-48, 1995.
- BARRADAS, M.M. Estrutura do fruto e da semente do pequi *Caryocar brasiliense* Camb. (Caryocaraceae). 1971. 300 f. Tese (Mestrado) - USP, São Paulo, 1971.
- BARRADAS, M.M. Informações sobre floração, frutificação e dispersão do pequi *Caryocar brasiliense* Camb. (Caryocaraceae). *Ciência e Cultura*, São Paulo, 24 (11): 1063-1072, 1972.
- BEZERRA, J.C.; SILVA I.A.; FERREIRA H.D., FERRI P.H., SANTOS S.C., Molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata* of Brazilian Cerrado medicinal plants. *Rev. Fitoterapia*, 73 (5): 428-430, 2002.
- BRAGA, R. Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará. 3. ed. Fortaleza: Imprensa Oficial, 1976. 540p.
- BRANDÃO, M.; LACA-BUENDÍA, J.P.; MACEDO, J.F. Árvores nativas e exóticas do Estado de Minas Gerais. Belo Horizonte: EPAMIG, 2002. 528 p.
- DEUS, T.N. Extração e caracterização de óleo do pequi (*Caryocar brasiliense* Camb.) para o uso sustentável em formulações cosméticas óleo/água (O/A). 2008. 75 folhas. Dissertação (Mestrado) – Universidade Católica de Goiás. Goiânia, 2008.
- DEWICK, P.M. Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach. Chichester: 3. Ed. John Wiley & Sons, LTD, 2009.
- DIAS, M.A.; MORAIS, C.M. “Estudo morfoanatômico e prospecção fitoquímica das folhas de *Caryocar brasiliense* Cambess (Caryocaraceae) ocorrentes na base aérea de Anápolis-GO”. Estadual de Goiás – GO, 2011.
- FACUNDO, V.A.; MOREIRA, L.S. Estudo fitoquímico e farmacológico dos constituintes fixos e voláteis de *Hedychium coronarium* J. Koen. (Zingiberaceae). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 45, 2005,
- FALKENBERG, M.B.; SANTOS, R.; SIMÕES, C.M.O. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES, C.M.O. et al., (Org.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6 ed. Florianópolis: UFSC; Porto Alegre: UFRGS, 2007. p. 229-245.
- FERREIRA, M.B. Frutos comestíveis nativos do cerrado em Minas Gerais. *Informe Agropecuário*, Belo Horizonte, 6 (61): 9-18, Jan. 1980.
- FIGUEIREDO, R.W.; MAIA, G.A.; FIGUEIREDO, E.A. Propriedades físico-químicas e composição dos ácidos graxos da fração lipídica da polpa e amêndoa do pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm). *Ciências Agrônomicas*, 20 (1/2), 1989.
- HINNEBURG, I.; DAMIEN, H.J.; RAIMO H. Antioxidant activities of extracts from selected culinary herbs and spices. *Food Chemistry*, London, 97 (1): 122-129, 2006.
- LIMA, A.; SILVA, A.M.O.; TRINDADE, R.A.; TORRES, R.P.; MANCINI-FILHO, J. Composição química e compostos bioativos presentes na polpa e na amêndoa do pequi



- (*Caryocar brasiliense*, Camb.). Revista Brasileira de Fruticultura. Jaboticabal, 29 (3), 2007.
- LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa: Plantarum, 2000.
- MAGID, A.A.; VOUTQUENNE-NAZABADIOKO, L.; RENIMEL, I.; HARAKAT, D.; MORETTI, C.; LAVAUD, C., Triptenoid saponins from the stem bark of *Caryocar villosum*. *Phytochemistry*, 67(19): 2096-2102, 2006.
- MATOS, F.J.A. Introdução à Fitoquímica Experimental. 3ª. Edição, UFC, Fortaleza, 2009.
- MELLO, J.P.C.; SANTOS, S.C. Em Farmacognosia: da planta ao medicamento; Simões, C.M.O.; Schenckel, E.P., orgs.; Ed. UFSC: Porto Alegre; 3ª ed., 2001.
- PASSOS, X.S. et al. Atividade antifúngica de *Caryocar brasiliensis* (Caryoaceae) sobre *Cryptococcus neoformans*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 35 (6): 623-627, 2002.
- PASSOS, X.S.; COSTA M.; SOUZA, L.K.H.; MIRANDA, A.T.B.; LEMOS, A.A.; FERRI, P.H.; SANTOS, S.C.; SILVA, M.R. Antifungal activity of *Caryocar brasiliensis* against *Paracoccidioides brasiliensis* and *Histoplasma capsulatum*. Anais do XXI Congresso Brasileiro de Microbiologia. Foz do Iguaçu, p. 60-71, 2001.
- PAULA-JUNIOR, W.; ROCHA, F.H.; DONATTI, L.; FADEL-PICHETH, C.M.T.; WEFFORT-SANTOS, A.M. Atividades leishmanicida, bactericida e antioxidante do extrato hidroetanólico das folhas de *Caryocar brasiliense* Cambess. Rev. Bras. Farmacogn. 16 (Supl): 625-630, 2006.
- PEREZ, E. Diagnose Fitoquímica dos frutos de *Caryocar brasiliense* Camb. Caryoaceae. 2004. 113 folhas. (Dissertação em Mestrado) – Programa de pós-graduação e Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2004.
- RIGUEIRA, A.J. Pequi, cultivo, caracterização físico-química e processamento. Monografia apresentada ao Centro de Excelência em Turismo da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em Qualidade em Alimentos. Brasília-DF, 2003.
- RIZZINI, C.T. Árvores e arbustos do cerrado. *Rodriguésia*, 26 (38): 63-77, 1971.
- ROESLER, R.; MALTA, L.G.; CARRASCO, L.C.; HOLANDA, R.B.; SOUSA, C.A. S.; PASTORE, G.M. Atividade antioxidante de frutas do cerrado. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 27 (1): 53-60, 2007.
- SILVA, J.A.; FONSECA, C.E.L. Propagação vegetativa do pequi: enxertia em garfagem lateral e no topo. *Planaltina: Embrapa Cerrados*. 1991. 4p. (Embrapa Cerrados. Pesquisa em Andamento, 53).
- SIMÕES, C.M.O; SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFSC e UFRGS, 2007a. Pag. 765.
- SIMÕES, C.M.O; SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFSC e UFRGS, 2007d. Pag. 711.
- SIMÕES, C.M.O; SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFSC e UFRGS, 2007e. Pag. 615.

Estudo do perfil de dissolução de cápsulas magistrais de amoxicilina

Comparative analysis of *in vitro* dissolution profile of amoxicillin capsules

COSTA, A.L.O.*; GONÇALVES, C.A.A.; FERNANDES, D.A.; REIS, P.K.A.

Centro Universitário UNA, Belo Horizonte/MG, Brasil

Autor Correspondente: *André Lima de Oliveira Costa

Rua dos Guajajaras, 175, Belo Horizonte/MG, CEP: 30180-100 | Contato: (31) 3508-9121 | E-mail: sodioepotassio@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-3>

Recebido em 14/03/2019; Aceito em 04/04/2019

Resumo

A eficácia, a segurança e a credibilidade dos medicamentos magistrais dependem do estabelecimento das Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, porém a aplicação integral das análises de qualidade farmacopeicas é limitada nesses estabelecimentos. Os estudos de perfil de dissolução não são exigidos aos medicamentos magistrais, mas fornecem um indicativo da biodisponibilidade do fármaco, requisito fundamental para garantir a efetividade terapêutica e evitar a resistência bacteriana, no caso dos antimicrobianos. Neste estudo, os perfis de dissolução de três produtos magistrais de cápsulas de 500 mg de amoxicilina foram obtidos e comparados com o perfil de dissolução do medicamento referência. Todos os produtos avaliados atenderam ao critério de dissolução mínima de 80% (Q) em 90 minutos, estabelecido na Farmacopeia Brasileira. Apenas um dos medicamentos manipulados apresentou fator de semelhança superior a 50 em relação ao referência, critério mínimo para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes.

Palavras-chave: amoxicilina, manipulação, perfil de dissolução, cápsulas.

Abstract

Pharmacopoeia analysis have limited application to manufactures individual product on pharmacies. The efficacy, safety and credibility of these medicines depend mainly on of Good Manufacturing Practice Guidelines, defined by regulatory Agencies. The dissolution profile provides an indication of drug bioavailability. This is essential requirement to ensure effectiveness therapeutic and avoid microbial resistance in case of antibiotics. In this study, the dissolution profiles were performed for amoxicillin capsules 500 mg obtained from three pharmacies in Belo Horizonte/MG, Brazil. The profiles were compared to the reference drug. All evaluated products attended the criteria for dissolution according Brazilian Pharmacopoeia - 80% (Q) in 90 minutes. However, only one product demonstrated similar profile to the reference product.

Keywords: amoxicillin, manufactures, dissolution profile, capsules.



INTRODUÇÃO

Na terapia antimicrobiana, a escolha do fármaco, a adequação da dose, a adesão do paciente e a qualidade do medicamento formam os pilares essenciais para garantir a efetividade do tratamento. Por outro lado, o uso inadequado e abusivo pode acarretar na resistência bacteriana, levando a uma preocupação crescente e de monitoramento constante da Organização Mundial de Saúde (OMS) (ABRANTES et al., 2007; OMS, 2018).

A amoxicilina é um antimicrobiano beta-lactâmico de amplo espectro, usualmente indicada no tratamento de infecções respiratórias, otite média aguda, faringite bacteriana e infecção urinária (MELO et al., 2012; PAULO et al., 2011). A amoxicilina tri-hidratada em forma farmacêutica sólida é recomendada na 20ª lista de Medicamentos Essenciais da OMS (OMS, 2017), sendo frequentemente administrada na forma de cápsulas e manipulada em farmácias magistrais.

Estudos demonstram que a farmácia magistral apresenta melhor custo benefício para o usuário, quando comparado com outros setores farmacêuticos. Além do diferencial de preços, outros benefícios, como o tratamento personalizado e a exclusividade dos produtos, justificam a crescente demanda pelos medicamentos manipulados (BONFILIO et al., 2010; SCHESHOWITSCH et al., 2007).

A eficácia, a segurança e a credibilidade dos medicamentos magistrais dependem do estabelecimento das Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF). A aplicação integral das análises de qualidade farmacopeicas é limitada nas farmácias de manipulação. Entretanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece os ensaios mínimos exigidos ao controle da qualidade das preparações magistrais e officinais. Outros testes mais específicos são aplicáveis nos casos de manipulação de estoque mínimo ou análises trimestrais, como

forma de monitoramento do processo magistral (BARQUETTE et al., 2017; BRASIL, 2007).

Apesar dos produtos magistrais serem isentos dos ensaios relacionados à biodisponibilidade e à intercambialidade de medicamentos, os estudos com as formulações padronizadas nas farmácias de manipulação dão suporte e confiabilidade ao processo de produção do medicamento magistral. Nesse sentido, o perfil de dissolução dos produtos manipulados fornece um indicativo da biodisponibilidade do fármaco, requisito fundamental para garantir a efetividade terapêutica, e, no caso dos antimicrobianos, evitar a resistência bacteriana (BRANDÃO, 2006; MARCOLONGO, 2003; SOUZA et al., 2007).

Neste estudo, o perfil de dissolução foi realizado para o medicamento referência de amoxicilina 500 mg cápsulas e para três produtos magistrais, obtidos em diferentes farmácias de manipulação em Belo Horizonte, MG.

METODOLOGIA

A determinação do perfil de dissolução foi realizada com seis cápsulas do medicamento referência (R), Amoxil® 500 mg (Lote: 2435). O ensaio também foi realizado com seis cápsulas dos medicamentos teste (T1, T2 e T3), correspondentes a três produtos magistrais de amoxicilina 500 mg, obtidas de três diferentes farmácias de manipulação em Belo Horizonte, MG.

Os perfis de dissolução dos medicamentos teste e referência foram obtidos de acordo com as especificações do teste de dissolução da Farmacopeia Brasileira (2010). O meio de dissolução foi 900 mL de água purificada a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, com aparelhagem de cestas em velocidade de 100 rpm. Após o início do ensaio, foram coletadas alíquotas de 10 mL do meio nos tempos de 5, 10, 20, 30, 45, 60 e 90 minutos. A quantidade total de amoxicilina

dissolvida foi determinada em cada tempo de coleta, sem a reposição do meio, utilizando a técnica espectrofotométrica de absorção a 272 nm.

A amoxicilina tri-hidratada (IffectChemphar, lote: IFAM150511) foi utilizada como padrão de trabalho para construção da curva analítica. A curva foi construída com sete soluções, em triplicata, na faixa de concentração de 50,09 a 751,31 µg/mL de amoxicilina (Tabela 1), obtidas a partir da diluição da

solução estoque. A equação da reta foi estabelecida por regressão linear pelo método dos mínimos quadrados com auxílio do software Excel®.

Para o preparo da solução estoque, foi utilizado 360 mg do padrão de trabalho de amoxicilina tri-hidratada (equivalente a 313,05 mg de amoxicilina) dissolvidos em 250 mL de água purificada ($C_{\text{estoque}} = 1252,18 \mu\text{g/mL}$ amoxicilina).

Tabela 1 - Diluições para construção da curva analítica de amoxicilina.

Solução	Volume da solução estoque (mL)	Balão volumétrico qsp (mL)	Concentração (µg/mL)
1	1,0	25,0	50,09
2	2,5	25,0	123,22
3	5,0	25,0	250,44
4	7,5	25,0	375,66
5	10,0	25,0	500,90
6	12,5	25,0	626,09
7	15,0	25,0	751,31

Os perfis de dissolução dos medicamentos teste foram comparados ao do medicamento referência utilizando o cálculo do fator f2 (Figura 1), sendo n o número de tempos de coleta, R_t o valor de porcentagem dissolvida no tempo t obtido com o medicamento de referência e T_t o valor de porcentagem dissolvida no tempo t obtido com o medicamento teste. O fator f2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens de fármaco dissolvidas entre dois produtos (BRASIL, 2010).

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Figura 1 - Fórmula para o cálculo de f2.

Todas as análises foram realizadas nos Laboratórios de Química e de Farmacotécnica do Centro Universitário UNA, equipados com dissolutor marca Nova Ética, balança Gehaka BK300 e espectrofotômetro Femto 800 XI.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amoxicilina na forma tri-hidratada é normalmente utilizada na manipulação de formas farmacêuticas sólidas por ser a forma mais estável do fármaco. Ela é um sólido cristalino branco e pouco solúvel em água (entre 1 a 10 mg/mL a 25°C) (THAMBAVITA et al., 2017; OMS, 2018).

A biodisponibilidade absoluta para amoxicilina está compreendida entre 89,4 e 97%, quando administrada

em doses de 125 a 1000 mg via oral (THAMBAVITA et al., 2017). Essa biodisponibilidade pode ser alterada em decorrência de características do indivíduo e do medicamento. Nesse sentido, a padronização de uma formulação estável é fundamental para garantir a biodisponibilidade adequada e o sucesso na terapia farmacológica (SOUZA et al., 2007).

O perfil de dissolução é um ensaio *in vitro* que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo. Esse ensaio fornece um indicativo de biodisponibilidade de formas farmacêuticas sólidas, sendo indispensável seu estudo em medicamentos que são submetidos ao estudo de bioequivalência (BRASIL, 2010).

Vários fatores influenciam a dissolução de ativos, tais como a solubilidade, a forma cristalina, o tamanho de

partícula, a estrutura molecular, o grau de ionização, as características de difusão no meio de dissolução e a higroscopicidade (FONSECA, 2007; STORPIRTIS et al., 2004). Sendo assim, o método de dissolução deve ser discriminativo, de forma a ser capaz de detectar alterações significativas nas formulações e nos processos de fabricação dos medicamentos (MACHADO, 2012; CHORILLI et al., 2010).

Os perfis de dissolução dos medicamentos teste e referência (Figura 2) foram obtidos utilizando as condições estabelecidas no teste de dissolução descrito na Farmacopeia Brasileira (2010). O meio de dissolução foi água purificada e a quantificação do fármaco nas alíquotas foi realizada por técnica espectrofotométrica a 272 nm, a partir da curva analítica construída na faixa de concentração de 50,09 a 751,31 mcg/mL de amoxicilina (Figura 3).

Os valores de absorvância demonstraram relação linear com a concentração de amoxicilina no intervalo estudado. O coeficiente de correlação (r) foi superior a 0,99, conforme critério mínimo de linearidade, recomendado pela ANVISA (BRASIL, 2003).

A dissolução média de amoxicilina foi superior a 75% em 45 minutos para todos os medicamentos. Essa é uma característica típica de formas farmacêuticas de liberação imediata. No caso dos medicamentos R, T2 e T3, a dissolução pode ser considerada rápida, pois atinge patamares superiores a 85% da quantidade de fármaco dissolvida em 30 minutos do teste (BRASIL, 2010).

O teste de dissolução é um ensaio farmacopeico utilizado no controle de qualidade lote-a-lote da fabricação de medicamentos. Já o perfil de dissolução é aplicável, principalmente, nos casos de desenvolvimento de formulações, isenção do estudo de bioequivalência e alterações pós-registro (SOUZA et al., 2007; SILVA, 2000).

Todos os produtos avaliados atenderam ao critério de dissolução mínima de 80% (Q) em 90 minutos,

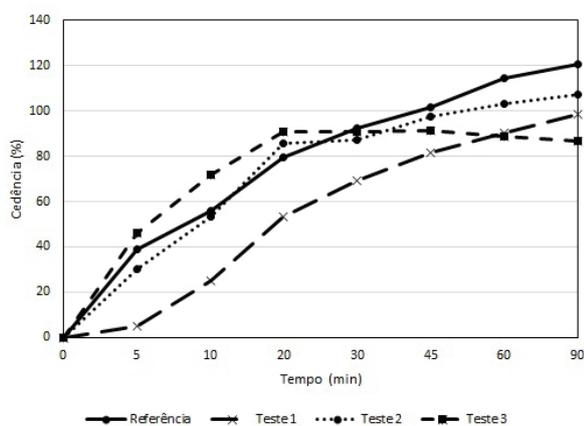


Figura 2 - Perfis de dissolução de cápsulas de amoxicilina 500 mg.

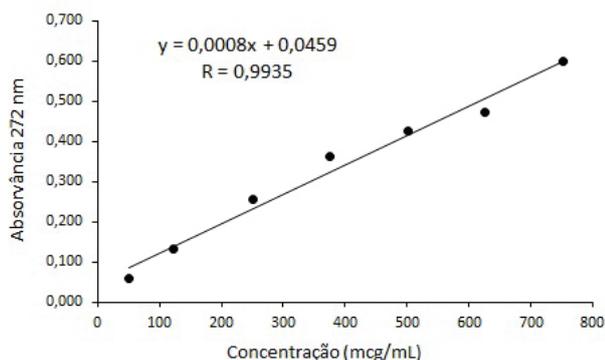


Figura 3 – Curva analítica de amoxicilina.



estabelecido na Farmacopeia Brasileira (2010). O fator de semelhança f_2 foi calculado para comparação dos perfis de dissolução dos medicamentos teste com o medicamento referência (Tabela 2). Pelos resultados, apenas o medicamento T2 apresentou um fator superior a 50, critério mínimo para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes (BRASIL, 2010).

Tabela 2 - Valores de f_2 dos medicamentos teste em relação ao medicamento referência.

	Teste 1	Teste 2	Teste 3
f_2	28,52	60,52	8,93

Em estudo da qualidade de medicamentos, CAIAFFA et al. (2002), analisaram 2 medicamentos manipulados e 3 medicamentos industriais de amoxicilina cápsulas, dos quais um dos medicamentos manipulados não cumpriu as especificações farmacopeicas. Em outro estudo similar, SCHESHOWITSCH et al. (2007), avaliaram os perfis de dissolução de cápsulas magistrais de piroxicam, desta vez comparadas ao medicamento de referência e ao genérico. Três produtos foram analisados e apenas um medicamento não apresentou similaridade, diante do resultado de dissolução muito inferior ao preconizado na Farmacopeia.

PAULO et al. (2011) realizaram um estudo comparativo do perfil de dissolução de cápsulas de amoxicilina obtidas em três farmácias magistrais com a formulação genérica do medicamento. Os pesquisadores verificaram que apenas um dos produtos apresentou conformidade com a Farmacopeia Brasileira. As diferenças nos perfis de dissolução foram atribuídas ao baixo teor das matérias-primas, à presença de impurezas e aos excipientes utilizados no preparo das cápsulas.

A amoxicilina é um fármaco que apresenta sua classificação no Sistema de Classificação

Biofarmacêutica (SCB) de acordo com a dose administrada. Os produtos que contêm doses menores ou iguais a 850 mg apresentam características da classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade). A dose de 1000 mg demonstra características da classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade), enquanto que, doses superiores a 1000 mg, apresentam um comportamento típico da classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) (THAMBAVITA et al., 2017).

O SCB é utilizado como ferramenta regulatória que permite isentar os estudos de bioequivalência no registro de medicamentos, desde que sejam conduzidos os estudos de dissolução *in vitro* em substituição. Nessa classificação, os fármacos da classe I são os principais candidatos à bioisenção, quando formulados de modo que ocorra a rápida dissolução. Isso porque apenas a velocidade de esvaziamento gástrico será fator limitante para a absorção, sem a influência dos aspectos ligados à solubilidade e à permeabilidade (STORPIRTIS et al., 2004; BRASIL, 2011).

Os medicamentos manipulados não podem ser dispensados em substituição a medicamentos industrializados, sejam de referência, genéricos ou similares. Eles não possuem registro nos órgãos sanitários reguladores e são isentos dos ensaios de aferição ou indicação de intercambialidade. Entretanto, os estudos das formulações padronizadas nas farmácias de manipulação devem ser incentivados, de forma a assegurar a qualidade do processo magistral, do produto dispensado e garantir a efetividade na terapia com medicamentos magistrais.

CONCLUSÃO

Todos os produtos avaliados (R, T1, T2 e T3) apresentaram dissolução típica de forma farmacêutica de liberação imediata e atenderam à especificação do teste de dissolução preconizado na Farmacopeia Brasileira. Já na análise comparativa do perfil de



dissolução, apenas um dos produtos manipulados (T2) apresentou perfil considerado semelhante ao do medicamento referência. Considerando as características do fármaco e o desempenho da formulação, há evidência de que a biodisponibilidade de amoxicilina seja adequada na administração das cápsulas do produto T2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRANTES, P.M.; MAGALHÃES, S.M.S.; ACURCIO, F.A.; SAKURAI, E. Avaliação da qualidade das prescrições de antimicrobianos dispensadas em unidades públicas de saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2002. *Cad. Saúde Públ.* 23(1): 95-104, 2007.
- BARQUETTE, B.C.; BELO, M.C.C.; SILVA, R.M.C.; COSTA, A.L. O. Avaliação da uniformidade de peso e de doses de ranitidina em cápsulas magistrais. *Infarma Cien. Farm.*, 29(2): 124-132, 2017.
- BONFILIO, R.; EMERICK, G.L.; NETTO JÚNIOR, A.; SALGADO, H.R.N. Farmácia Magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. *Rev. Baiana Saúde Públ.*, 34(3): 653-664, 2010.
- BRANDÃO, S.M.C. Avaliação dos resultados das análises de formas farmacêuticas sólidas orais no ensaio de dissolução. 2006. Rio de Janeiro. 48p. Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária), Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 899, de 29 de Maio de 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de Outubro de 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 31, de 11 de Agosto de 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 37, de 03 de Agosto de 2011.
- CAIAFFA, M.C.; OLIVEIRA, D.L.; PINHEIRO, V.A.; GUERRA, M.O.; PINBO, J.J.R.G. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais: cinética de dissolução. *Rev. Lecta. Brag. Paulista*, 20(1): 77-90, 2002.
- CHORILLI, M.; SOUZA, A.A.; CORRÊA, F.; SALGADO, H.R.N. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. *Rev. Ci. Farm. Básica Apl.*, 31(1): 69-73, 2010.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Anvisa: Fundação Oswaldo Cruz, 2010. 2v.
- FONSECA, L.B. Desenvolvimento e validação de método de dissolução aplicado a suspensões orais de nimesulida. 2007. Rio de Janeiro. 159 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro.
- MACHADO, J.C. Desenvolvimento e validação de método discriminativo de dissolução para comprimidos revestidos de atorvastatina cálcica associado a dados in vivo. 2012. Porto Alegre. 86p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.
- MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. 2003. São Paulo. 127 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo.
- MELO, V.V.; DUARTE, I.P.; SOARES, A.Q. Guia de antimicrobianos. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2012. 62p.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). *Model List of Essential Medicines*. 20.ed. Geneva: World Health Organization, 2017.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report Early implementation, 2016-2017*. Geneva: World Health Organization, 2018.
- PAULO, G.D.; MAZZUCO, A.P.; RODOLPHO, J.C.; SALGADO, H.R.N.; MORENO, A.H. Estudo comparativo de cápsulas contendo amoxicilina obtidas de algumas farmácias magistrais. *Rev. Bras. Multidisc.*, 14(2): 50- 60. 2011.
- SCHESHOWITSCH, K.; PEREIRA, A.; CRUZ, A.; SILVA, M.A.S.; STULZER, H.K. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de piroxicam. *Lat. Am. J. Pharm.*, 26(5): 645-6451. 2007.
- SILVA, A.C.P. O laboratório oficial na avaliação analítica. In: Rozenfeld S. *Fundamentos da Vigilância Sanitária*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 271-301 p.
- SOUZA, J.; FREITAS, Z.M.F.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da



relação dissolução/absorção. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, 43(4): 515-522, 2007.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.; RODRIGUES, D.; MARANHOS, D.A. equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma Cien. Farm.*, 16(9-10): 51-56, 2004.

THAMBAVITA, D.; GALAPPATTHY, P.; MANNAPPERUMA, U.; JAYAKODY, L.; CRISTOFOLETTI, R.; ABRAHAMSSON, B.; GROOT, D.W.; LANGGUTH, P.; MEHTA, M.; PARR, A.; POLLI, J.E.; SHAH, V.P.; DRESSMAN, J. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. *J. Pharm. Sci.*, 106(10): 2930-2945, 2017.

Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos e cápsulas de cloridrato de metformina

Physico-chemical quality assessment of metformin hydrochloride tablets and capsules

MELO, C.C.; PEREIRA, D.B.S.; ANDRADE, V.F.*

Faculdades Santo Agostinho, Montes Claros/MG, Brasil

Autor Correspondente: *Valéria Farias Andrade

Rua Francisco Tajedor, 461- Planalto, CEP: 39404-669, Montes Claros/MG, Brasil | E-mail: valfarmaco@gmail.com |

Telefone: (38) 99123-6191

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-4>

Recebido em 29/03/2019; Aceito em 05/04/2019

Resumo

No mercado brasileiro existe uma variedade de formulações de cloridrato de metformina, cada um apresentando características de qualidade fundamentadas em ensaios prévios exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no entanto, esse grau de exigências não é o mesmo para todos os tipos de formulações. Além disso, existem algumas limitações tecnológicas e de controle de qualidade inerentes ao processo de produção personalizada, quando comparados aos processos realizados pelas indústrias farmacêuticas. A realização do controle de qualidade é de extrema importância para que a segurança, eficácia e credibilidade dos medicamentos sejam asseguradas junto à população que irá consumi-los. Neste trabalho, objetivou-se avaliar a qualidade de formulações magistrais e industrializadas do cloridrato de metformina 850mg comercializadas em farmácias da cidade de Montes Claros – MG. No processo metodológico essas amostras foram submetidas aos seguintes testes: peso médio, friabilidade, dureza, desintegração e doseamento. Todos os testes físicos realizados cumpriram as especificações descritas na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. O teste de doseamento para os comprimidos estavam dentro do especificado já para a amostra de cápsula foi abaixo do especificado. Sendo assim, mais estudos devem ser desenvolvidos em análises quantitativas, principalmente em farmácias magistrais para garantir a qualidade desse produto.

Palavras-chaves: Controle de Qualidade, Metformina, Montes Claros-MG.

Abstract

In the Brazilian market there are a variety of formulations of metformin hydrochloride, each presenting quality characteristics based on previous tests required by the National Health Surveillance Agency, however, this degree of requirements is not the same for all types of formulations. In addition, there are some technological and quality control limitations inherent to the custom production process, when compared to the processes performed by the pharmaceutical industries. The achievement of quality control is extremely important so that the safety, efficacy and credibility of the medicines are assured to the population that will consume them. The objective of this study was to evaluate the quality of metformin hydrochloride 850mg commercialized in pharmacies in the city of Montes Claros - MG. In the methodological process these samples were submitted to the following tests: average weight, friability, hardness, disintegration and dosing. All the physical tests performed complied with the specifications described in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. The dosing test for the tablets were within the specified range for the capsule sample was below specified. Therefore, more studies should be developed in quantitative analyzes, mainly in pharmacies to ensure the quality of this product.

Keywords: Quality Control, Metformin, Montes Claros-MG.



INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* é uma doença de fatores etiológicos múltiplos, identificada principalmente por uma diminuição ou ausência na produção de insulina pelas células *Betas das ilhotas* pancreáticas, podendo ser acompanhada pelo comprometimento da ação da mesma no organismo devido à diminuição da sensibilidade dos receptores celulares. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) inclui quatro classes clínicas: Diabetes *mellitus* tipo 1, Diabetes *mellitus* tipo 2, outros tipos específicos de Diabetes *mellitus* e Diabetes *mellitus* gestacional (PERES, 2013).

Para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 a metformina é um dos medicamentos mais indicados, faz parte da classe das biguanidas fruto de estudos dos efeitos da *Galega officinalis*. O seu uso é relatado desde a Idade Média para o tratamento da poliúria do diabetes apresentando grande eficiência e toxicidade baixa (NETO et al., 2015).

O cloridrato de metformina está disponível no mercado brasileiro na forma farmacêutica de comprimidos, nas concentrações de 500 mg, 850 mg e 1g/comprimido, mas também pode ser encontrada na forma farmacêutica de cápsulas, produzidas por farmácias de manipulação (LAPORTA et al., 2013).

Os comprimidos de referência são considerados como inovadores, investigados originalmente pelo laboratório fabricante, que apresentam em sua composição ao menos um fármaco ativo, sendo objeto de patente por parte da empresa ligada ao seu desenvolvimento. É registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, e sua eficácia, segurança e qualidade são comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (FREITAS et al., 2014).

As cápsulas gelatinosas duras são as formas farmacêuticas mais utilizadas nas farmácias de

manipulação devido a sua facilidade e versatilidade de produção, à fácil administração e aceitabilidade do paciente. De uma maneira geral, os medicamentos manipulados sofrem com algumas limitações tecnológicas e de controle de qualidade inerentes ao processo de produção personalizada. É fundamental ressaltar que diferenças em relação às características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade e comprometer a intercambialidade (DEFÁVERI et al., 2012).

A avaliação da qualidade dos medicamentos é uma etapa imprescindível para que possa ocorrer a disponibilização dos mesmos para o mercado em condições que garantam a segurança, a eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade. Diversos fatores podem comprometer a qualidade dos medicamentos, como a utilização de matérias-primas e material de acondicionamento de má qualidade ou incompatíveis, a adoção de processos de fabricação inadequados, a inobservância das Boas Práticas de Fabricação, o armazenamento ou manuseio inadequado, além de outras condições que podem afetar sua estabilidade (ABIDO; KNORST, 2014).

O controle de qualidade de medicamentos é essencial para garantir que um medicamento não trará prejuízos à saúde da população, pois se sabe que um mesmo fármaco produzido na mesma forma farmacêutica pode apresentar discrepâncias nas características físico-químicas quando comparadas com marcas diferentes, devido a diversos fatores como a qualidade das matérias-primas e métodos de produção (MESSA et al., 2014).

Alguns testes realizados pelo controle de qualidade durante o processo de produção são de suma importância como: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento (ANVISA, 2010).



Esses parâmetros devem ser garantidos durante a fabricação de seus produtos e as indústrias farmacêuticas necessitam cumprir as determinações impostas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), definidas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos de uso humano e as farmácias de manipulação devem cumprir as normas impostas pela RDC 67/2007 que dispõe das análises de cápsulas manipuladas para garantia da qualidade (BRASIL, 2007; BRASIL, 2010).

Ambas as resoluções apresentam exigências mínimas a serem seguidas pelos estabelecimentos produtores, para que o medicamento seja comercializado com segurança. No entanto, quando se trata de medicamentos magistrais as exigências quanto ao controle de qualidade não são as mesmas que para os medicamentos industrializados (PERES, 2013).

A fim de contribuir com o aumento da garantia e segurança do Cloridrato de Metformina em suas formas farmacêuticas comercializadas: comprimido e cápsula manipulada, foram realizados testes físico-químicos para determinar a qualidade desses medicamentos.

METODOLOGIA

As análises físico-químicas dos comprimidos e cápsulas foram realizadas no laboratório de Controle de Qualidade das Faculdades Santo Agostinho – FASA e no laboratório da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, campus de Montes Claros. Para a realização dos testes foram utilizados comprimidos (referência) e cápsulas de 850mg de Cloridrato de Metformina. Todos os comprimidos utilizados foram de um mesmo laboratório e pertencente ao mesmo lote e todas as cápsulas foram obtidas de uma mesma Farmácia, de forma a evitar possíveis interferências inerentes ao processo produtivo.

Os ensaios realizados nos comprimidos foram: peso médio, friabilidade, dureza, doseamento e desintegração. Os ensaios realizados nas cápsulas foram: peso médio, doseamento e desintegração. Todos os métodos foram realizados em triplicata e de acordo com a Farmacopeia brasileira (ANVISA, 2010). Para esses ensaios foram utilizados os seguintes equipamentos: para peso médio a balança Shimadzu (modelo ATX 224), dureza o durômetro (marca: Ethick Technology, modelo 298 DGP), friabilidade o friabilômetro (marca: Ethick Technology, modelo:300-1), desintegração o desintegrador (marca: Ethick Technology, modelo: 301-1D), doseamento o espectrofotômetro (marca: Agilent Technologies, modelo: Cary 60 UV-Vis).

Foi elaborada uma curva de calibração, utilizando água purificada como solvente. A Curva Padrão foi obtida a partir da solução padrão com concentração de 2 mg/L. Foram transferidas diferentes alíquotas para balões volumétricos. O volume final dos balões volumétricos foi completado com o solvente (água purificada). A leitura foi realizada por espectroscopia de absorção no ultravioleta em 232 nm. As soluções feitas para a curva padrão estão descritas na Figura 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os testes físico-químicos são imprescindíveis para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos comprimidos e cápsulas magistrais, pois indicam se o produto foi produzido de forma adequada, com utilização da matéria-prima adequada nas quantidades ideais (TEIXEIRA et al., 2016).

O teste de peso médio tem por finalidade verificar se os comprimidos e cápsulas de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Constatando assim, a eficiência do processo de pesagem e de encapsulação. Este parâmetro está relacionado com o teor de substância ativa contida nas cápsulas e comprimidos, uma vez que, observada a diferença de peso entre os mesmos, não se pode

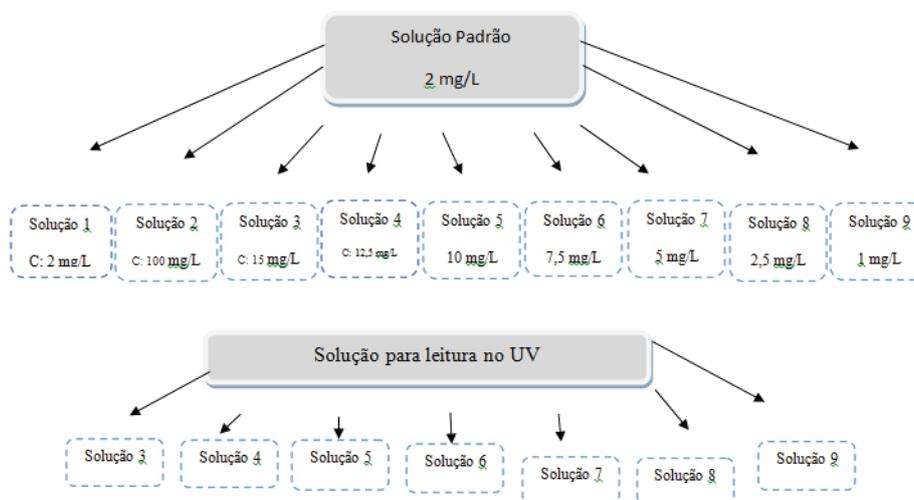


Figura 1. Diluições da curva padrão.

garantir que todos contenham o mesmo teor de princípio ativo, acarretando na perda da dosagem correta, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento (BARROS, 2013).

O limite de variação de peso aceitável para comprimidos acima de 250mg é de $\pm 5\%$ e para cápsulas com 300 mg ou mais é aceitável $\pm 7,5\%$ de variação (ANVISA, 2010).

A variação do peso médio inferior ou superior ao especificado pode interferir nas análises de doseamento e desintegração das cápsulas magistrais e nas análises de desintegração, doseamento, dureza e friabilidade do comprimido (ANVISA, 2010).

Os comprimidos e cápsulas magistrais analisados cumpriram o teste de peso médio, estando dentro dos limites especificados (Tabela 1). Pode-se observar que as cápsulas possuíram peso maior que os comprimidos, essa variação é aceitável uma vez que as cápsulas são realizadas manualmente (ALMEIDA e FILHO, 2010).

Os testes de friabilidade e dureza são bem semelhantes e ao mesmo tempo diferentes, pois o teste de friabilidade permite avaliar a resistência do comprimido ao desgaste, sendo um parâmetro de grande importância para a verificação da

perda de peso, quando submetidos a choques mecânicos, o teste de dureza garante a integridade dos comprimidos permitindo que ele suporte os choques mecânicos nos processos de revestimento, drageamento, embalagem e transporte (BIANCHIN et al., 2010).

Uma friabilidade acima dos valores especificados pela farmacopéia brasileira 5ª ed e alterações no peso médio, pode acarretar perda da dosagem correta em cada comprimido, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento. Também podem interferir diretamente na aceitabilidade do tratamento pelo paciente que, devido à presença de alterações (rachaduras, esfarelamento), muitas vezes observadas pelo próprio paciente durante a administração do medicamento, o levam a desacreditar na eficiência destes, interrompendo o tratamento (BIANCHIN et al., 2010). Os testes de friabilidade e dureza dos comprimidos estão dentro do especificado pela Farmacopéia Brasileira (Tabela 1).

A desintegração é importante para avaliar se há excesso de compactação, quantidades inadequadas de agentes desintegrantes e escolha dos excipientes, ocorrendo por meio de pequenas partículas, que favorece a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Geralmente esse teste é útil como

instrumento de controle da qualidade das formas farmacêuticas convencionais, onde permite verificar se os comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado pela Farmacopeia Brasileira, para comprimido 30 minutos e cápsulas 45 minutos (BARROS, 2013). Neste trabalho para o ensaio de desintegração, tanto os comprimidos quanto as cápsulas estavam dentro do especificado (ANVISA, 2010) (Tabela 1).

Tabela 1. Testes de controle de qualidade de Cloridrato de Metformina em duas formas farmacêuticas diferentes

Testes	Comprimidos (Referência)	Cápsulas (Magistral)
Peso Médio	902,63 mg	955,38 mg
Desintegração	8,26 min	10,95 min
Friabilidade	0,073 %	—
Dureza	114,11 N	—

A curva padrão do cloridrato de metformina teve como objetivo avaliar a linearidade dos métodos e a faixa de concentração de leitura espectrofotométrica em UV. A avaliação da linearidade de um método

analítico é fundamental para a garantia de obtenção de resultados seguros e confiáveis na determinação do teor de fármacos em produtos farmacêuticos. O coeficiente de correlação é definido como medida da intensidade ou do grau de associação entre as amostras analisadas. O coeficiente de correlação é definido como medida da intensidade ou do grau de associação entre as amostras analisadas (BARROS, 2013).

Os resultados referentes ao desenvolvimento da curva de calibração do Cloridrato de Metformina utilizando água purificada como solvente, na faixa de 1,0 mg/L a 15,0 mg/L, pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 232 nm, apresentaram valores próximos à unidade, o valor de R² próximo de 1, indicativo de linearidade do ensaio nas concentrações estudadas (Figura 2).

O doseamento dos fármacos é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo. Onde efeitos relativos

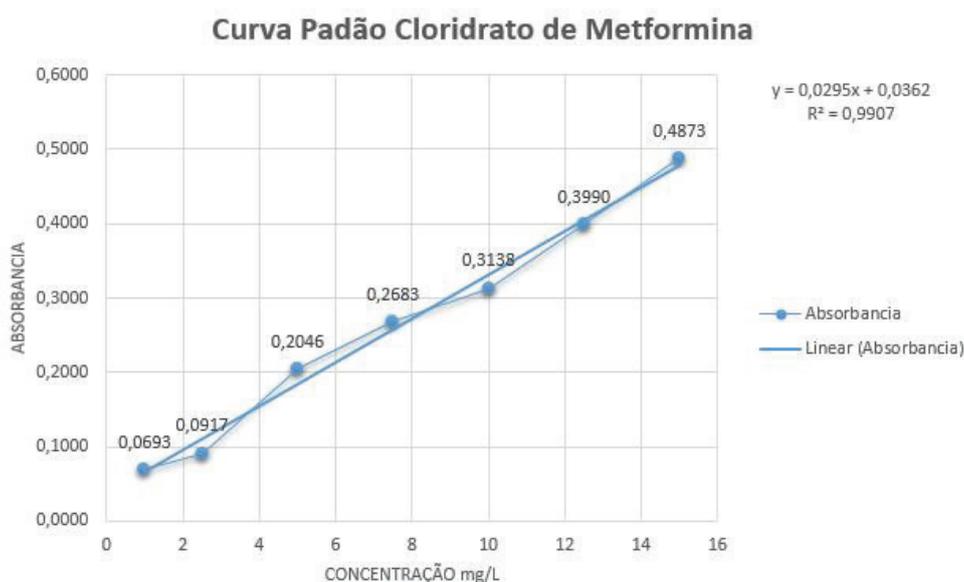


Figura 2: Curva Padrão de Cloridrato de Metformina

sobre dosagem ou sub-dosagem do fármaco pode causar efeitos adversos da toxicidade e ineficácia terapêutica ao paciente que já se encontra debilitado (BARROS, 2013).

Observando a Tabela 2, é possível notar que os teores de cloridrato de metformina encontrados nas cápsulas manipuladas estão abaixo daqueles preconizados pela Farmacopeia Brasileira, que são de 95% a 105%, mostrando a reprovação das amostras nesse critério, uma vez que isso pode ser devido à uniformidade da dose, pelo fato das cápsulas serem preenchidas manualmente (ALMEIDA, FILHO, 2010). Já os comprimidos (referência) apresentaram o teor dentro do especificado (ANVISA, 2010).

A literatura internacional aponta duas categorias de medicamentos de baixa qualidade: “counterfeit drug” e “substandard drug”. Enquanto a primeira refere-se a erros deliberados ou fraude nos excipientes/fármacos utilizados, a segunda abrange os desvios de qualidade sem dolo proposital, não apresentando a qualidade especificada para o produto. O problema encontrado no presente trabalho, em relação às cápsulas, pode se enquadrar na segunda categoria de medicamentos, correspondendo a desvios da qualidade não proposital (BIANCHIN et al., 2010).

Como o resultado obtido estava próximo ao limite mínimo de aceitação, há a possibilidade de que o desvio da qualidade possa estar sendo ocasionado pelo uso de fármacos de má qualidade ou pela degradação do mesmo. No entanto, este fato também remete à dúvida de que o fabricante poderia propositalmente estar utilizando fármacos em quantidades inferiores a dose declarada, porém próximas ao limite de aceitação, com o intuito de reduzir o custo de fabricação e poder oferecer um produto com custos menores em um processo onde o critério de aquisição é o menor preço (BIANCHIN et al., 2010).

Tabela 2. Determinação do teor de Cloridrato de Metformina 850 mg das cápsulas (magistrais) e comprimidos (referencia).

Amostras	Absorbância Média	Concentração (mg/L)	Teor do Cloridrato de Metformina (%)
Padrão	0,7410	23,9	----
Comprimido (Referência)	0,7203	23,2	97,206 %
Cápsulas (Magistral)	0,6871	22	92,726 %

CONCLUSÃO

O controle de qualidade dos comprimidos está de acordo com as especificações exigidas, estando aptos para consumo, já as cápsulas magistrais foram aprovadas no ensaio de peso médio, desintegração e reprovadas no teste de doseamento, sendo necessário mais estudo em análises quantitativas de fármacos, principalmente em farmácias magistrais, pois a resolução nº67/2007 da ANVISA não atende e não garante totalidade e qualidade dos medicamentos manipulados, nos quais mais uma vez o produto final (medicamento) é colocado em “descredibilidade”, junto aos prescritores e aos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Faculdades Santo Agostinho pelo suporte dado durante o trabalho. A Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) pela disponibilização do material necessário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABIDO, A; KNORST, M.T. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril comercializados no Brasil. Rev. Bras. Farm. 95 (1): 529 – 600, 2014.
- ALMEIDA, C.L.M; FILHO, N.P.A. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. Rev. Bras. Farm. 91 (3): 119-25, 2010.



ANVISA. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. V.1 e V.2. 5ª edição, 2010.

BARROS, B. R. Controle de Qualidade das Cápsulas de Fluoxetina Industrializadas e Manipuladas sendo comercializadas no Município de João Pessoa-PB, 2013. Monografia (Farmacêutica generalista pelo Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal da Paraíba). Paraíba, 2013.

BIANCHIN, D.M; BLATT, R. C; SOARES, S.A; GUERREIRO, K.C.I. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil, 2010. Dissertação (Programa UNISUL de Iniciação Científica (PUIC) na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Rio Grande do Sul, 2010.

BRASIL. Resolução RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007. Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

BRASIL. Resolução RDC nº 17 de 16 de Abril de 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

DEFÁVERI, S.A.M; LAPORTA, V. L; SANTOS, R.M; SILVEIRA, L.R; ALVES, P. M E RUBIM, M. A. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. Rev. Ciên. da Saú., Santa Maria, 13(1): 71-83, 2012.

FREITAS, G; PILOTO, R.A.J; FILHO, N.A.M; GOUVEIA, S.M. Equivalência entre medicamentos de referência, genéricos

e similares nas terapêuticas medicamentosas crônicas anti-hipertensivas. Braz. Jour. Surg. Clin. Res. – BJSCR, 6(1): 47-53, 2014.

LAPORTA, V.L.; BRUM, F.T.; JÚNIOR P.R.F.; SANTOS R.M.; GONÇALVES, A.C. Validação de método analítico para avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina manipuladas. Rev. Ciên. Farm. Básica Apl. 34(2): 235-244, 2013.

MESSA, V.R.; FARINELLI, B.C.F.; MENEGATI, C.F. Avaliação da qualidade de comprimidos de Hidroclorotiazida: Medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados-MS. Rev. Inter. 8(1), 2014.

NETO, R.M.E.; MARQUES, L.A.R.V; FERREIRA, M.A. D.; LOBO, P.L.D.; JÚNIOR, F.J.G.; CAMARÃO, G.C.; MORAES, M.E. A. Metformina: Uma revisão da literatura. Revista de Saúde e Pesquisa. Maringá (PR) 8(2): 355-362, 2015.

PERES, G.F. Validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais e estudo de equivalência farmacêutica do cloridrato de metformina 850mg referência, genérico e similar. 2013. Dissertação (Mestre em Ciências da Saúde pelo programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília). Brasília, 2013.

TEIXEIRA, A.D; OLIVEIRA, H.B; SILVA, M.H.; FURTADO, H.V.V.; HOT, R.C. Avaliação do controle de qualidade da dipirona sódica: de Referência, similar, genérica e manipulada, comercializadas no município de Teófilo- Otoni, MG. Rev. Mult. do Nord. Min.. Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, 2016.

Análise farmacoeconômica das apresentações de somatropina

Pharmacoeconomic analysis of somatropin's pharmaceutical forms

ANDRADE, W. W.^{1*}; DUARTE, L. F.²; GONÇALVES, T. S.³

¹ Fundação Ezequiel Dias - Funed. Belo Horizonte/MG, Brasil

² GE Healthcare do Brasil. São Paulo/SP, Brasil

³ Graduando em Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte/MG, Brasil

Autor correspondente: *Wenderson Walla Andrade

Rua cantor Luiz Gonzaga 209/201 - Castelo - Belo Horizonte/MG - CEP: 30840-340 | Telefone: (31)98455-7463; (31) 3314-4023

E-mail: wwandrade@gmail.com / wenderson.andrade@funed.mg.gov.br

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-5>

Recebido em 14/01/2019; Aceito em 19/03/2019

Resumo

A somatropina faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica desde 2003, sendo que até 2017 eram disponibilizadas no Sistema Único de Saúde apenas as apresentações de 4UI e 12UI, apesar de dois laboratórios oficiais terem realizados parcerias para o desenvolvimento produtivo onde comercializariam apresentações de 16UI e 36UI junto ao Ministério da Saúde durante sua transferência de tecnologia. Neste estudo verificou-se que as apresentações 16UI e 36UI são economicamente mais interessantes para o SUS, do que as de 4UI e 12UI, e caso o MS adquirisse nos próximos 10 anos às apresentações 4UI e 12UI teria um gasto de 6,7 vezes maior do que se fossem adquiridas as apresentações 16UI e 36UI, correspondendo a um gasto a mais de R\$ 402,1. Essa substituição teria um impacto no número de ampolas desperdiçadas, uma vez que o desperdício das apresentações de 4UI e 12UI é de 6,12 vezes maior comparado às de 16UI e 36UI. Após a apresentação do referido estudo no III Simpósio Internacional de Imunobiológicos em 2016 e o envio de uma nota técnica sobre o assunto, o Ministério da Saúde aumentou o número de apresentações de somatropina para sete (4UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI) sendo a aquisição é referenciada para qual empresa apresentar menor valor de UI, evitando desperdício de recursos públicos do Sistema Único de Saúde.

Palavras chaves: somatropina; assistência farmacêutica; mercado farmacêutico público; saúde pública.

Abstract

The somatropin has been part of the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance in Brazil since 2003, and only until 2017 the pharmaceutical forms related to 4UI and 12UI were available in the country's Universal Healthcare System (SUS) even though two official laboratories had already made deals related to the productive development where they commercialized 16UI and 36UI's pharmaceutical forms alongside Ministry of Health (MS) during the technology transfer process. In this study it was verified that 16UI and 12UI's pharmaceutical forms are more economically benefic towards SUS than those of 4UI and 12UI, and if the MS would acquire in the next 10 years the 4UI and 12UI's pharmaceutical forms it would cost 6,7 times more when compared to the acquisition of 16UI and 36UI corresponding to the total of R\$ 402,1 million. Said substitution would have an impact on the number of wasted vial, considering that said waste related to the pharmaceutical forms 4UI and 12UI are 6,12 times bigger in comparison to 16UI and 36UI. After the presentation of the mentioned study in the III International Symposium on Immunobiology in 2016 and after the dispatch of a technical note about the subject, the Ministry of Health has increased the number of somatropin's pharmaceutical forms to the total of seven (4UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI and 30UI) and the acquisition criteria started focusing on which company presents the lowest UI value, avoiding waste in public resources in the Universal Healthcare System.

Keywords: somatropin; pharmaceutical care; public pharmaceutical market; public health.



INTRODUÇÃO

Atualmente a Assistência Farmacêutica está organizada em três componentes: básico, estratégico e especializado (BRASIL, 2014a). Este último com origem na Portaria Nº 1.318/GM de, 23 de julho de 2002, então denominado componente de dispensação excepcional (Brasil, 2002). Estes medicamentos foram colocados no grupo 36 (grupo de medicamentos) da tabela descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde – SIA/SUS (BRASIL, 2002).

A partir de 2003, o componente especializado passou por diversas reformulações, como a centralização da aquisição de medicamentos pelo Ministério da Saúde (MS), a coparticipação do Governo Federal, Estados, Distrito Federal no seu financiamento. A criação de linhas de cuidados para doenças contempladas neste componente é considerada a mudança mais importante e de maior impacto no aumento do número de medicamentos disponibilizados pelo componente, onde foram divididos em três grupos de acordo com características, responsabilidades e formas de organização (BRASIL, 2013):

I - Grupo 1: medicamentos sob responsabilidade de financiamento pelo Ministério da Saúde, sendo dividido em:

a) Grupo 1A: medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde e fornecidos às Secretarias Estaduais de Saúde e Distrito Federal, sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF);

b) Grupo 1B: medicamentos financiados pelo Ministério da Saúde mediante transferência de recursos financeiros às Secretarias Estaduais de Saúde e Distrito Federal para aquisição, programação,

armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do CEAF;

II - Grupo 2: medicamentos sob responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde e Distrito Federal pelo financiamento, aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do CEAF;

III - Grupo 3: medicamentos sob responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde e Distrito Federal e dos Municípios para aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação e que está estabelecida em ato normativo específico que regulamenta o Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF).

A publicação da Portaria GM/MS nº 1.554/2013 que “Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)” é a mais atual legislação do governo federal sobre o financiamento (BRASIL, 2013).

Com estas mudanças no CEAF, ocorreu um crescimento de 53% no número de fármacos disponibilizados, passando de 91 em 2002 para 139 em 2014, e de 24% no número de medicamentos disponibilizados, passando de 213 em 2002 para 265 em 2014, considerando apenas os medicamentos dos grupos 1 e 2.

Em 2018 o número atualizado de medicamentos disponibilizados pelo CEAF é de 228 fármacos em 407 apresentações farmacêuticas, indicados para o tratamento das diferentes fases evolutivas das doenças contempladas. Já o grupo 1 passa a ser composto por 98 fármacos em 171 apresentações farmacêuticas, sendo que destes, 72 fármacos em 127 apresentações são adquiridos pelo MS. O grupo 2, cujos medicamentos devem ser adquiridos, financiados e dispensados pelas Secretarias Estaduais

de Saúde (SES), passa a ser composto por 53 fármacos em 117 apresentações farmacêuticas (BRASIL, 2018a).

Ocorreu o aumento do gasto do MS com o financiamento (aquisição centralizada e repasse de recursos as Secretarias Estaduais de Saúde e Distrito Federal por meio da Autorização de Procedimento de Alta complexidade - APAC) dos medicamentos do componente especializado de R\$ 500 milhões em 2003, para mais de R\$ 2,65 bilhões em 2009.

Considerando apenas os medicamentos adquiridos pelo MS, o componente especializado representou 62,8% dos gastos do MS em 2012 com medicamentos (BRASIL, 2014a).

O valor gasto (empregado e executado) pelo MS em aquisição de medicamentos cresceu 5,1 vezes entre os anos de 2003 a 2010, chegando a atingir 2,65 bilhões de reais em 2010 como pode ser observado na Figura 1 (BRASIL, 2010a).

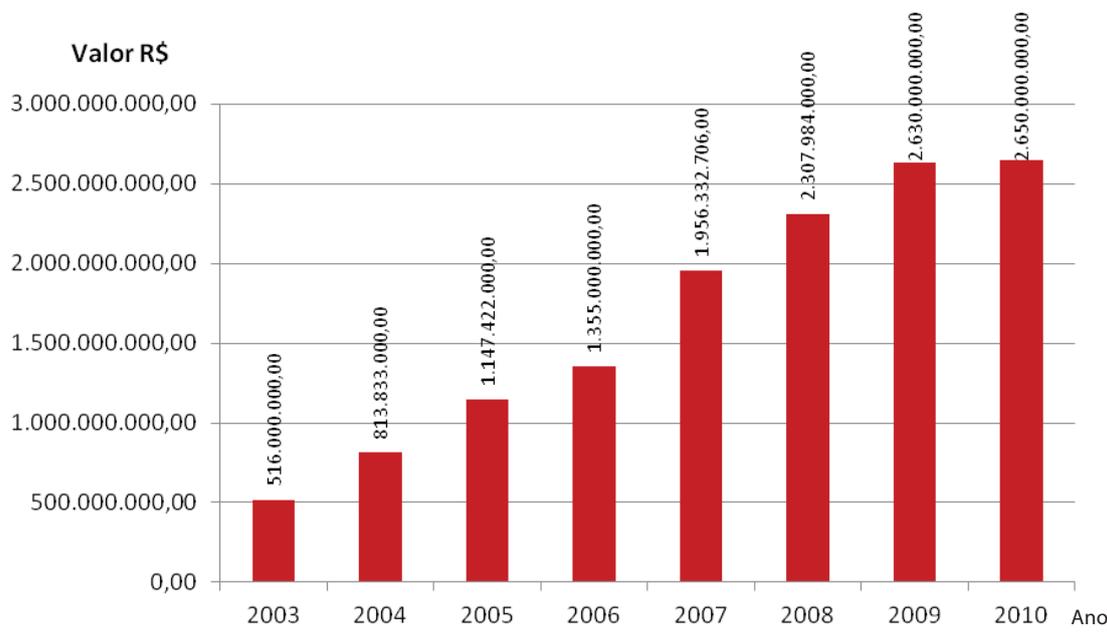


Figura 1: Histórico dos gastos (empregado e executado) pelo Ministério da Saúde no período de 2003 a 2010.

Fonte: Brasil 2010a.

As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) vêm sendo adotadas pelo Ministério da Saúde como política para, entre outras coisas, “racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à sustentabilidade do SUS e à ampliação da produção no País de produtos estratégicos” e “proteger os interesses da Administração Pública e da sociedade ao buscar a economicidade e a vantajosidade,

considerando-se preços, qualidade, tecnologia e benefícios sociais” (BRASIL, 2014b), sendo substituída pela Portaria de Consolidação No 5 de 28 de setembro de 2017. (BRASIL, 2017).

Periodicamente o Ministério da Saúde elabora a lista de produtos estratégicos do SUS e por meio de portaria os mesmos são publicados. Na lista de produtos estratégicos de 2014 está a somatropina



(BRASIL, 2014c), forma biossintética do hormônio de crescimento (GH) endógeno. Este hormônio é utilizado no tratamento de diferentes causas de baixa estatura, inclusive indicada no tratamento ao longo prazo da síndrome de Turner (doença genética que só acomete as mulheres) e síndrome de Prader-Willi (doença genética que acomete ambos os sexos) (Brasil, 2010b). A somatropina faz parte do CEAF desde 2002, com a publicação da Portaria No 1318, de 23 de julho de 2002, nas apresentações de 4UI e 12UI (Brasil, 2002). Sua aquisição e dispensação até 2014 eram de responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde e do DF (Brasil, 2002), sendo que o Ministério da Saúde é responsável pelo ressarcimento financeiro as SES e do Distrito Federal de acordo a aprovação das APACs (BRASIL, 2013).

A demanda de somatropina vem crescendo ao longo dos anos, passando de 1.002.301 unidades internacionais (UI) em 2003 para 2.966.178 UI em 2014, crescimento de 195%. Estratificando a demanda por apresentação disponível até 2016 no SUS, observa-se que na apresentação 4UI ocorreu um crescimento de 115%, passando de 841.205 para 1.807.659 frascos ampola em 2014. Já a apresentação de 12UI teve um aumento de 620%, passando de 161.096 em 2003 para 1.158.519 em 2014.

Em relação ao valor repassado pelo Ministério da Saúde, por intermédio da APAC, às Secretarias Estaduais de Saúde e do Distrito Federal, houve um aumento de 136% no preço pago pelo Ministério da Saúde na somatropina de 12UI, passando de R\$ 46,76 em 2003 para R\$ 110,76 em 2013. Em relação à apresentação de 4UI houve uma diminuição de 25%, passando de R\$ 15,68 em 2002 para 11,89 em 2013 (BRASIL, 2002. BRASIL, 2013).

Atualmente sete laboratórios farmacêuticos privados têm registro da somatropina na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo que três dispõem de apresentações que estão disponíveis

no SUS. As apresentações registradas na ANVISA são (BRASIL, 2018b):

- Pó liofilizado com 4UI, 12UI, 15UI, 16UI e 36UI;
- Pó liofilizado com 1,33mg (4UI) e 8mg (24UI);
- Solução injetável com 4UI e 12UI;
- Solução injetável com 5mg (15UI), 5,83mg (17,49UI), 8mg (24UI), 10mg (30UI) e 15mg (45UI).

As apresentações em pó liofilizado estão armazenadas em frasco ampolas, enquanto as soluções injetáveis são armazenadas em ampolas, seringas, frascos ampolas e canetas. Cada laboratório farmacêutico privado que tem o registro da somatropina na Anvisa, apresenta valor diferente de seu produto e o mesmo varia de acordo com a apresentação. De acordo com os preços registrados na Câmara de Regulação de Mercado de Medicamento (CMED) em 2012, o preço da UI varia de R\$ 21,58 a R\$ 34,17 (BRASIL, 2015). Atualizando os valores registrados na CMED em dezembro de 2018 os valores registrados de Unidades Internacionais variam de R\$ 17,01 a R\$42,89, uma redução de 26,8% no menor valor e um aumento de 20% no maior valor de Unidades Internacionais (BRASIL 2018b).

Espera-se um aumento natural no número de pacientes em situações clínicas nas quais a somatropina é necessária, tornando-se relevante então à construção de uma sólida parceria que permita ao Ministério da Saúde oferecer acesso à droga de forma a atender esta necessidade.

O objetivo deste estudo é verificar se as apresentações de somatropina disponibilizadas até 2016 no SUS eram mais econômicas do que as apresentações de 16UI e 36UI, que serão disponibilizadas pelo Laboratório Farmacêutico Público Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)/Biomanguinhos. É importante lembrar que a Fundação Ezequiel Dias – Funed também celebrou uma PDP de somatropina onde disponibilizaria as mesmas apresentações do Biomanguinhos, sendo sua PDP extinta em 2015.



MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, onde foi analisado o banco de dados das APACs do período de 2003 a 2014, de todas as Secretarias Estaduais de Saúde, considerando 100% dos dados enviados pelas Secretarias Estaduais de Saúde ao Ministério da Saúde. Sendo que a coleta de dados foi realizada no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde-DATASUS (BRASIL, 2015b). Após esta coleta foi construído um banco de dados em Excel® 2010 com as seguintes variáveis: ano do registro da APAC; princípio ativo e demanda de unidades farmacêuticas apresentadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Posteriormente foi consolidada a demanda das SES a cada ano e por apresentação (4UI e 12UI).

A demanda de cada apresentação de somatropina foi transformada em Unidades Internacionais, multiplicando o número de ampolas de cada apresentação pelo número de Unidades Internacionais correspondente. Também foi medida a proporção de cada apresentação ano a ano, sua média e a tendência, chegando a estabelecer a tendência de 49% para 4UI (apresentação com menor UI no frasco) e 51% para 12UI (apresentação com maior UI em um frasco), devido à média calculada para os últimos cinco anos.

A partir destes dados foi calculada média aritmética (15%) e mediana (12,19%) de crescimento anual da demanda de UI de somatropina. Devido ao crescimento irregular da demanda e do maior crescimento ocorrido no período de 2013/2014, foi utilizado o crescimento de 10% ao ano para calcular a demanda futura do número de UI de somatropina para os próximos 10 anos (2015 a 2025), que é o tempo estimado para a realização de PDP de medicamento biológico.

A projeção de Unidades Internacionais foi transformada em apresentações farmacêuticas em dois grupos: 1º grupo são as apresentações disponíveis no ano de 2014 no SUS (4UI e 12UI); e o 2º grupo são

as apresentações que serão disponibilizadas pelos laboratórios farmacêuticos públicos em suas PDPs (16UI e 36UI).

A estimativa de Unidades Internacionais foi dividida para cada apresentação farmacêutica em cada grupo, tendo como parâmetro a proporção das apresentações de 49% para 4UI (apresentação com menor UI no frasco) e 51% para 12UI (apresentação com maior UI em um frasco), sendo para a apresentação farmacêutica de 16UI foi utilizada a mesma proporção da apresentação 4UI e da 36UI a proporção de 12UI.

Para verificar qual percentual de utilização de cada apresentação, converteu-se cada UI de cada apresentação em miligramas, utilizando a conversão utilizada pelo protocolo e diretrizes terapêuticas (PCDT) do MS (Brasil, 2010), sendo que cada três UI equivalem a um miligrama (4UI = 1,33mg; 12UI = 4mg; 16UI = 5,33mg; 36UI = 12mg).

Em relação ao desperdício de somatropina, foi levado em consideração o principal público alvo da somatropina, que de acordo com o PCDT do MS (Brasil, 2010) é de 2 a 18 anos, sendo que a principal faixa etária que realiza o tratamento é de 10 anos, com desvio padrão de mais ou menos 3 anos (POLGREEN, 2014d). O peso médio das crianças nessa faixa etária estabelecido de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE de 2008-2009, que é de 25kg (7 anos) a 47,7kg (13 anos) (BRASIL, 2008).

Foi calculada a duração (Tabela 1) e o desperdício de cada apresentação farmacêutica para criança com 25kg e 47,7kg. Sendo que para o cálculo do desperdício utilizou-se as doses mínima (0,025 mg/kg/dia) e máxima (0,035 mg/Kg/dia) do PCDT do MS e uma dose intermediária (dose média) [(dose máxima + dose mínima)/2 = 0,03 mg/Kg/dia] para crianças com peso de 25kg e 47,7kg (BRASIL, 2010).

Tabela 1: Estimativa da duração de cada apresentação de somatropina para criança de 25 kg e 47,7 kg em dias.

Criança	Com 25 kg	4UI	12UI	16UI	36UI
Dose máxima	0,86mg/dia	1,55	4,65	6,20	13,95
Dose média	0,75mg/dia	1,78	5,33	7,11	16,00
Dose mínima	0,63mg/dia	2,12	6,35	8,47	19,05
Criança	Com 47,7 Kg	4UI	12UI	16UI	36UI
Dose máxima	1,67mg/dia	0,80	2,40	3,19	7,19
Dose média	1,43mg/dia	1,78	2,80	3,73	8,39
Dose mínima	1,19mg/dia	2,12	3,36	4,48	10,08

O valor utilizado para calcular o desperdício foi calculado pelo valor da UI pago pelo MS por meio da APAC da apresentação de 12UI (BRASIL, 2013), tendo como parâmetro a dose média.

RESULTADOS

A demanda de somatropina, em Unidades Internacionais, teve um comportamento irregular no período de 2004 a 2014 (Tabela 2) tendo um crescimento médio superior a 10% até 2011, sendo que no ano de 2012 a demanda apresentou-se de maneira não uniforme, tendo um crescimento de apenas 3,22% e no ano de 2013 observa-se um pequeno decréscimo de 12,24% e em 2014 um grande aumento (62,71%).

Tabela 2: Percentual de crescimento de UI de somatropina.

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
UI	7,41	20,18	12,19	10,90	14,62	15,28	15,52	10,38	3,22	-12,24	62,71

Fonte: Dados das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade trabalhados pelo autor.

Em relação às apresentações de somatropina disponíveis no SUS até 2014, observa-se uma inversão da demanda das apresentações durante o período do estudo (Tabela 3). No ano de 2003 a demanda da apresentação de 4UI era maior do que da apresentação da apresentação 12UI e chegou a representar 64% da demanda total.

Durante o período do estudo, ocorreu um crescimento na demanda da apresentação de 12UI, e no ano de 2012, observa-se que a demanda da apresentação de 12UI superou a da 4UI, chegando a representar 66% da demanda total em 2014.

Tabela 3: Percentual de participação das apresentações de somatropina de 4UI e 12UI na demanda de somatropina - Brasil 2003 a 2014.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
4UI	64	67	65	63	65	64	57	52	50	47	52	34
12UI	36	33	35	37	35	36	43	48	50	53	48	66

Fonte: Dados das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade trabalhados pelo autor.

O quantitativo de unidades farmacêuticas a serem adquiridas pelo MS está diretamente relacionado à apresentação da somatropina. Para estimar o volume de unidades farmacêuticas a serem adquiridas pelo MS, a demanda total de UI foi dividida em 49% para apresentação de 4 UI e 51% para a de 12 UI. O mesmo critério foi utilizado para as apresentações de 16 UI (49%) e 36 UI (51%).

Na Tabela 4, está demonstrada a projeção de unidades farmacêuticas de somatropina a serem adquiridas pelo Ministério da Saúde nos próximos dez anos, de acordo com as apresentações de somatropina.

Tabela 4: Estimativa do número de ampolas de somatropina a serem adquiridas pelo Ministério da Saúde nos próximos 10 anos, de acordo com as apresentações de somatropina.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Total
4UI	2.588	2.718	2.854	2.996	3.147	3.304	3.469	3.642	3.825	4.016	32.561
12UI	898	943	990	1.040	1.091	1.146	1.204	1.264	1.327	1.393	11.297
Soma	3.486	3.661	3.844	4.036	4.238	4.450	4.673	4.906	5.152	5.409	43.858
16UI	648	680	714	749	787	826	867	911	957	1.004	8.140
36UI	299	314	330	347	364	382	402	421	442	464	3.766
Soma	947	994	1.044	1.096	1.151	1.208	1.269	1.332	1.399	1.468	11.906
* Diferença	2.538	2.668	2.800	2.941	3.087	3.242	3.404	3.574	3.753	3.945	31.952

OBS: Valores em mil unidades. *Diferença entre o número de ampolas de adquiridas entre pelo Ministério da Saúde das apresentações (4UI+12UI) – (16UI+36UI).

Para determinar o tempo total de duração no tratamento de cada apresentação de somatropina, transformou-se cada Unidade Internacional em miligramas de cada apresentação, de acordo com a equivalência estabelecida pelo protocolo de tratamento do MS (BRASIL, 2010), em que 1 miligrama equivale a 3 unidades internacionais. Posteriormente

foi determinado o número de dias de utilização cada frasco-ampola para as três dosagens (mínima, média e máxima) (Tabela 5). Também foi calculado, para cada apresentação farmacêutica, o percentual de desperdício para dosagem máxima, média e mínima prevista no protocolo do Ministério da Saúde.

Tabela 5: Percentual de desperdício da ampola de somatropina por apresentação.

Dosagem	Paciente com 25 Kg				Paciente 47,7 Kg			
	4UI	12UI	16UI	36UI	4UI	12UI	16UI	36UI
Máxima	50%	20%	14%	7%	100%	20%	25%	13%
Média	50%	17%	13%	0	100%	17%	25%	11%
Mínima	33%	14%	11%	5%	33%	14%	20%	9%
Média	44%	17%	13%	4%	67%	17%	23%	11%

Após o cálculo do percentual de desperdício de cada ampola, foi calculado o número de ampolas que seriam desperdiçadas com a futura demanda de somatropina e o valor financeiro (Tabela 6), tendo como referência

o valor de UI pago pelo MS as Secretarias Estaduais de Saúde e do Distrito Federal por meio da APAC (BRASIL, 2013).

Tabela 6: Comparação entre a perda de frasco-ampola e UI e o valor financeiro das apresentações de somatropina.

	4UI e 12UI	16UI e 36UI	Diferença
Número de Ampolas desperdiçadas	9.447.208	1.531.652	7.915.556
Número de UI desperdiçadas	51.166.178	7.603.618	43.562.560
Valor financeiro estimado do desperdício (R\$)	472.263.825	70.181.391	402.082.433

DISCUSSÃO

Observa-se que, em relação ao comportamento irregular da demanda de somatropina pode ser devido à falta de prestação de contas no respectivo ano, por meio das APACs, das Secretarias Estaduais de Saúde e do Distrito Federal, no que se refere à demanda de somatropina, pois as mesmas podem rerepresentar as APACs de até três anos anteriores (BRASIL, 2004).

A inversão da utilização das apresentações de somatropina deve-se ao fato de que a dispensação da apresentação de 12UI representa um menor número de ampolas por pacientes, o que facilita a adesão do paciente ao tratamento, diminui a possibilidade de quebra de ampolas de somatropina e diminui o volume de ampolas a ser estocado nos locais de armazenamento e dispensação de medicamentos das Secretarias Estaduais de Saúde, do Distrito Federal e nas residências dos usuários dos medicamentos. Também se deve ao menor desperdício de somatropina nas apresentações com maior número de UI.

Em relação ao número de unidades farmacêuticas a serem adquiridas pelo Ministério da Saúde,

observa-se na Tabela 4, que se forem adquiridas as apresentações 4UI e 12UI, o Ministério da Saúde irá adquirir 31.952.204 ampolas a mais do que se fosse adquirir das apresentações de 16UI e 36UI, ou seja, 73% de ampolas.

O número maior de unidades farmacêuticas das apresentações de 4UI e 12UI implica necessariamente em uma maior estrutura de armazenamento e de transporte, quando comparado ao armazenamento e transporte de medicamento que não necessitam de condições especiais, pois a somatropina necessita de temperatura de armazenamento entre 2oC a 8oC. Mesmo que o Ministério da Saúde já tenha esta infraestrutura, o espaço poderia ser utilizado para outros medicamentos. No caso do transporte, o Ministério da Saúde utiliza transporte terceirizado, logo terá uma maior despesa se continuar adquirindo as apresentações de 4UI e 12UI, quando da centralização da aquisição de somatropina o que já ocorreu em 2015.

Analisando o tempo de duração de cada apresentação de somatropina (Tabela 1), é possível verificar que quanto maior a dosagem da somatropina, maior a duração em dias do produto e que nenhuma somatropina ultrapassa 28 dias de utilização. Ainda pode-se verificar que para pacientes com 47,7 kg a apresentação de 4UI não pode ser utilizada na dosagem máxima, pois não há medicamento em quantidade suficiente para um dia de tratamento.

Em relação ao desperdício de somatropina em Unidades Internacionais, é importante lembrar que a utilização da somatropina está condicionada a estabilidade do produto depois de sua primeira utilização e de seu acondicionamento nas condições estabelecidas pelo laboratório farmacêutico produtor que deve ser entre 2oC a 8oC. A somatropina possui prazo de validade de até quatro (4) semanas (28 dias) após a sua primeira utilização. Estudos demonstram que a administração de injetáveis requer muitos



cuidados, como assepsia, conhecimento da forma correta de administração, entre outros. Um cuidado importante é com relação à contaminação dos frascos ampola. (BRASIL, 1991; SOUZA, 2008). Se um frasco ampola contém quantidade insuficiente de medicamento não há como adicionar o mesmo medicamento de outro frasco ampola para completar o volume final necessário. O que restar em um frasco ampola e não for possível de utilizar como uma dose completa deve ser descartada. (DE BAUN; DADE, 2000).

Observa-se na Tabela 5 que, quanto menor a quantidade de Unidade Internacional na apresentação farmacêutica e maior o peso do paciente, maior o desperdício, que pode chegar a média a 44% para a apresentação de 4UI, para paciente com 25kg e 67% para paciente com 47,7kg. Em contrapartida, nas apresentações farmacêuticas com maior quantidade de Unidades Internacionais o desperdício é menor, o que pode chegar a 4% para apresentação de 36UI em pacientes de 25Kg e 11% para a mesma apresentação para pacientes de 47,7Kg.

Analisando o desperdício que ocorrerá com a aquisição das apresentações de 4UI e 12UI ou com as apresentações de 16UI e 36UI, observa-se na Tabela 6 que, com a aquisição das primeiras apresentações existirá um desperdício superior do que se houvesse a incorporação de apresentações de 16UI e 36UI. Este desperdício pode chegar 6,2 vezes do número de ampolas adquiridas e 7,3 vezes no número de UI e no valor financeiro. Este valor desperdiçado pelas apresentações de 4UI e 12UI é suficiente para que o Ministério da Saúde adquira a demanda de mais de um ano da somatropina, correspondendo à aproximadamente a 25% do repasse anual do Ministério da Saúde para o Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

O número de Unidades Internacionais desperdiçado nas apresentações de 4UI e 12UI, durante os dez anos

de aquisição de somatropina, é suficiente para tratar durante um ano, aproximadamente 80 mil pacientes, na dosagem máxima, com peso de 47,7Kg.

No relatório do Tribunal de contas da União (TCU) (TC 010.947/2014-0), foi realizada uma análise financeira da centralização de diversos medicamentos, dentre eles a somatropina. Foi constatado que apenas a centralização da aquisição do medicamento já demonstrou ser economicamente viável para o SUS (BRASIL, 2014b).

No III Simpósio Internacional de Imunobiológicos, realizado por Biomanguinhos no Rio de Janeiro de 2016, foi apresentado o resumo do trabalho "Análise Farmacoeconômica das apresentações de somatropina" que posteriormente foi enviado ao MS, onde a partir de 2017 iniciou a aquisição de somatropina para as apresentações 4UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI, sendo adquirido a que apresenta menor valor por UI, o que pode demonstrar a conjunção do Ministério da Saúde com o estudo apresentado.

O Ministério da Saúde a partir de 2017 aperfeiçoou seu processo de aquisição de medicamentos aumentando o número de aquisição de somatropina existentes de duas (4UI e 12UI) para sete (4UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI) sendo a aquisição é referenciada para qual empresa apresentar menor valor de UI. Caso não houvesse este aumento no número de apresentações pelo MS, e como o medicamento não pode ser compartilhado entre diferentes pacientes, o SUS iria ter prejuízo de aproximadamente R\$ 400 milhões até 2022.

A mudança das apresentações farmacêuticas da somatropina é fator primordial para uma melhor gestão dos recursos financeiros do SUS e sustentabilidade do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, que poderá assegurar mais recursos financeiros para a ampliação do elenco



de medicamentos, realização de capacitação e outras atividades importantes relativas a Assistência Farmacêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS /Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014a. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/06/Livro-2-completo-para-site-com-ISBN.pdf>. Acesso em 23 de abril de 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria No 1318, de 23 de julho de 2002. Define, para o Grupo 36 - Medicamentos, da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no Anexo desta Portaria. Diário Oficial [da] República Federativa Nacional do Brasil, Poder Executivo. Brasília. 2002. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pt-gm-ms-1318-2002.pdf>. Acesso em 23 de abril de 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria No 1554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial [da] República Federativa Nacional do Brasil, Poder Executivo. Brasília. 2013. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html. Acesso em: 22 de abril de 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Assistência Farmacêutica. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmacutica/medicamentos-rename/componente-especializado-da-assistencia-farmacutica-ceaf>. Acesso em: 10 de janeiro de 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a. 262p.: ISBN 978-85-334-1745-8.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria No 2.531, de 12 de novembro de 2014. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. Diário Oficial [da] República Federativa Nacional do Brasil, Poder Executivo. Brasília 2014b. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html. Acesso em: 23 de abril de 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação No 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial [da] República Federativa Nacional do Brasil, Poder Executivo. Brasília. 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005_03_10_2017.html#ANEXOXCIV. Acesso em 10 de janeiro de 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria 2.888, de 30 de dezembro de 2014. Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos do anexo a esta Portaria. Diário Oficial [da] República Federativa Nacional do Brasil, Poder Executivo. Brasília 2014c. disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2888_30_12_2014.html. Acesso em 23 de abril de 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - hipopituitarismo. Portaria nº 110, de 10 de março de 2010. Diário Oficial [da] República Federativa Nacional do Brasil, Poder Executivo. Brasília, 2010b. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0110_10_03_2010_rep.html. Acesso em 23 abr. de 2015.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado – CMED. Preço Máximo de Venda ao Governo. Atualizada em 11 de dezembro de 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Acesso em 10 de janeiro de 2019.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado – CMED. Lista de preço de medicamentos – preço fábrica preço máximo ao consumidor. Brasília. 2015. Atualizada em 14/04/2015. Acesso em 14 abr. 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Secretaria-Executiva+da+Camara+de+Regulacao+do+Me>



rcado+de+Medicamentos+-+CMED.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. SITE DO DATASUS. Brasília. 2015b. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>. Acesso em 14 abr. 2015.

POLGREEN, L.E. et al. Effect of recombinant human growth hormone on changes in height, bone mineral density, and body composition over 1–2 years in children with Hurler or Hunter syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*. February, 2014d. Volume. 111. Issue, 2, pages 101-106.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Dados amostrais e estimativas populacionais das medianas de altura e peso, por situação do domicílio e sexo, segundo a idade e os grupos de idade Brasil - período 2008-2009. Acesso em 02 out. 2013. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008_2009_encaatabelas_pdf/tab1_1.pdf>. Acesso em 21 outubro 2013.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Para entender a gestão do programa de medicamentos de dispensação em caráter excepcional. Brasília. CONASS 2004. 100p. página 27.

BRASIL. Ministério da Saúde. Capacitação de Pessoal em Sala de Vacinação Manual do Treinando. 1991. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/salavac_treinando_completo.pdf. Acesso em: 22 de outubro de

2013.

SOUZA, M.C.P.; GOULART, M.A.; ROSADO, V.; REIS, A.M.M. Utilização de medicamentos parenterais em frascos-ampola em uma unidade pediátrica de um hospital universitário. *Rev. Esc. Enferm. USP* 42 (4): 715-22, 2008.

BAUN, B. Transmission of infection with multi-dose vials. *Resource Infection Control*. Vol. 3 No. 3. Disponível em: http://www.infectioncontrolresource.org/Past_Issues/IC11.pdf. Acesso em: 22 outubro 2013.

DADE, J.; WILCOX, M.; KAY, L. Hazards of multiple use of pharmaceutical solutions. *The Lancet*, 356 (11): 1684-1685, 2000.

BRASIL. TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO. Relatório Fiscalização de orientação centralizada implementada em nove estados, tendo por objeto o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF. Auditoria realizada no estado do Rio Grande do Norte. FALHAS DETECTADAS. DETERMINAÇÕES. CIÊNCIA. MONITORAMENTO PELA SECEX(RN). ARQUIVAMENTO DOS AUTOS. Brasília. 2014e. Disponível em: <https://contas.tcu.gov.br/etcu/c?seAbrirDocNoBrowser=true&codArqCatalogado=8025822>. Acesso em: 10 de janeiro de 2019.

Simpósio Internacional de Imunobiológico. Anais do III simpósio internacional de imunobiológicos, Rio de Janeiro, RJ, 2-5 de maio de 2016/Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Org.). – Rio de Janeiro, 2016. 200 p. disponível em: <http://docplayer.com.br/82115205-Anais-do-iii-simposio-internacional-de-imunobiologicos.html>. Acesso em 10 de janeiro de 2019.

Avaliação dos indicadores de prescrições de um município do interior do estado de Minas Gerais

Evaluation of the indicators of prescriptions of a municipality of the interior of the state of Minas Gerais

FREITAS, D.G.¹; SANT'ANA JR.P.R.¹; COELHO, M.F.L.²; MEROLA, Y.L.²

¹ Divisão de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde de Poços de Caldas - MG

² Faculdade Pitágoras de Poços de Caldas - MG

Autor Correspondente: Maria de Fátima Lino Coelho

Faculdade Pitágoras. Av. João Pinheiro, 1046 - Centro - Poços de Caldas/MG | Telefone: (35) 2107-6027

E-mail: maria.coelho@pitagorascom.br

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-6>

Recebido em 24/02/2019; Aceito em 21/03/2019

Resumo

O objetivo foi analisar os indicadores de qualidade da prescrição de medicamentos propostos em 1993 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Para tanto, se realizou uma pesquisa retrospectiva de análise de prescrições de um município brasileiro no estado de Minas Gerais. As prescrições utilizadas foram escolhidas de forma aleatória. Foram computadas 15.040 prescrições dos meses de novembro e dezembro de 2016, das quais foram calculados os indicadores de prescrição e analisados de acordo com as recomendações da OMS. A média de medicamentos por prescrição foi de 2,1. Dos medicamentos prescritos, 86,4% pertenciam a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e 83,4% foram prescritos pela denominação comum brasileira, sendo este valor inferior à meta preconizada pela OMS que é de 100%. A porcentagem de medicamentos dispensados foi de 80,7%, sendo que 20,1% das prescrições analisadas apresentaram um antibiótico. Importante ressaltar que estudos relacionados a medicamentos são ferramentas importantes, pois trazem informações sobre a prescrição, o que direciona a implantação de políticas de saúde e possibilidades de intervenção dentro das ações de assistência farmacêutica.

Palavras chave: Indicadores de qualidade em assistência à saúde; Prescrição medicamentosa; Assistência farmacêutica.

Abstract

The purpose here was to analyze the drug prescription quality indicators proposed in 1993 by the World Health Organization (WHO). Held retrospective research analysis requirements of a municipality in the state of Minas Gerais. The prescriptions used for counting were chosen at random. A total of 15,040 prescriptions were recorded in November and December 2016, where it calculated the prescription indicators according to WHO recommendations. The average number of prescription medications was 2.1. Of the drugs prescribed, 86.4% belonged to the National Relation of Essential Medicines (RENAME) and 83.4% were prescribed by the Brazilian common denominator, being lower than the goal recommended by the WHO, which is 100%. The percentage of drugs dispensed was 80.7%, and 20.1% of the prescriptions analyzed showed an antibiotic. It is important to emphasize that studies related to medicines are important tools, since it provides information about the prescription, which directs the implementation of health policies and possibilities of intervention within the actions of pharmaceutical assistance.

Key words: Indicators of quality in health care; Prescription medication; Pharmaceutical care.



INTRODUÇÃO

Com o objetivo de melhorar as condições de saúde da população e a garantia de acesso aos medicamentos essenciais, muitos países implantaram políticas de medicamentos. Essa política tem como objetivo a garantia de acesso a medicamentos de qualidade e com segurança, além da possibilidade de detectar problemas relacionados ao uso de medicamentos (SOUZA et al., 2012).

O uso racional de medicamentos é uma das prioridades da Política Nacional de Medicamentos que tem como finalidade proporcionar um acesso seguro e de qualidade. A adoção da lista de medicamentos essenciais é indispensável para a padronização da prescrição e controle de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS). Os medicamentos essenciais são aqueles básicos e indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população, devendo estar disponíveis em todo momento nos sistemas públicos de saúde nas formas farmacêuticas e quantidades adequadas (BRASIL, 2001).

Uma assistência farmacêutica estruturada é essencial para o SUS devendo ser considerada uma prioridade em saúde pública. Tornando imprescindível para a melhoria da qualidade de vida da população através de suas ações voltadas para a promoção, prevenção e recuperação da saúde, sendo cada vez mais, necessário o fortalecimento da gestão da Assistência Farmacêutica para um melhor acesso da população aos medicamentos e seu uso racional (BRASIL, 2006).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 50% dos medicamentos são prescritos ou dispensados de forma inadequada, e mais da metade dos pacientes não fazem o tratamento corretamente. Além disso, a administração de doses errôneas e o uso de vários medicamentos simultaneamente podem resultar em desperdício e agravos para a saúde (WHO, 2010).

Para a otimização da terapia farmacológica a

prescrição de qualidade deve conter o menor número de medicamentos necessários para atingir o efeito terapêutico, além do menor tempo de tratamento possível (GOMES & REIS, 2001).

Com a finalidade de melhorar as ações desenvolvidas pela assistência farmacêutica e os hábitos de prescrição de medicamentos, a OMS propõe o uso dos indicadores de prescrição. O uso destes indicadores tem como objetivo uma otimização da terapia farmacológica com acesso a medicamentos essenciais e garantia de qualidade dos serviços de saúde ofertados para a população (WHO, 1993).

Sendo assim, este trabalho teve como objetivo analisar as prescrições médicas da Assistência Farmacêutica municipal de acordo os indicadores de qualidade de uso de medicamentos preconizados pela OMS: número de medicamentos por prescrição; percentual de medicamentos genéricos prescritos; percentual de medicamentos prescritos de acordo com a relação municipal de medicamentos.

METODOLOGIA

Estudo do tipo transversal e retrospectivo realizado entre os meses de novembro a dezembro de 2016, em duas farmácias comunitárias da Divisão de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde de Poços de Caldas, localizadas na região sul e leste do município que atendem prescrições da unidade e externas, com uma média de 300 dispensações diárias. O município de Poços de Caldas está localizado no sul de Minas Gerais com uma população estimada de 152.435 (IBGE, 2010).

O estudo abrangeu as prescrições arquivadas entre os meses de julho a outubro de 2016. Segundo a OMS, a análise de uma amostra em um determinado período de tempo não apresenta discrepâncias nos resultados quando a mesma é coletada em um período mais amplo, mesmo com a influência de doenças sazonais no padrão de prescrição (WHO, 1993).



Dessa forma, foram analisadas 15.040 prescrições, sendo 7.520 receitas pertencentes a cada região analisada. As prescrições utilizadas para contagem foram escolhidas de forma aleatória e todas foram incluídas, mesmo as que continham medicamentos da Portaria 344/1998 (BRASIL, 1998). Para avaliação dos medicamentos padronizados utilizou-se a lista da REMUME pertencente ao ano de 2015, do respectivo município em estudo.

A presente pesquisa avaliou os indicadores de uso racional de medicamentos propostos pela OMS, contidos nas prescrições, seguindo os critérios: porcentagem de prescrições contendo antibióticos, porcentagem de medicamentos prescritos pelo nome genérico, número médio de medicamentos prescritos; porcentagem de medicamentos dispensados e porcentagem de medicamentos que pertencem a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME).

A OMS vem desde 1993, propondo a implementação de indicadores de utilização de medicamentos, com o intuito de garantir uma farmacoterapia de qualidade, eficiência no uso dos recursos disponíveis e na resolutividade dos serviços ofertados. Os indicadores de qualidade de prescrição de medicamentos preconizados pela OMS são:

1. Número médio de medicamentos por prescrição: Corresponde ao número total de medicamentos prescritos divididos pelo número total de prescrições analisadas. Este indicador permite avaliar o grau de polimedicação que contribui para o aumento de reações adversas e interações e medicamentosas.
2. Porcentagem de medicamentos prescritos pelo nome genérico: Corresponde ao número total de medicamentos prescritos pelo nome genérico, dividido pelo número total de medicamentos prescritos, multiplicando-se o resultado por 100.

Mede a tendência do prescritor em utilizar o nome genérico que é uma obrigatoriedade no âmbito do SUS.

3. Porcentagem de prescrições contendo antibióticos: Corresponde ao número de prescrições em que foi prescrito pelo menos um antibiótico, dividido pelo número total de prescrições analisadas, multiplicando-se o resultado por 100. O uso indiscriminado desta classe de medicamentos é uma preocupação mundial devido ao alto índice de resistência bacteriana.

4. Porcentagem de medicamentos prescritos que pertencem à REMUME (lista de medicamentos padronizados do município): Corresponde ao número total de medicamentos prescritos que pertencem a lista de padronizados, dividido pelo número total de medicamentos prescritos, multiplicando-se o resultado por 100. Este indicador permite avaliar a aderência dos prescritores a lista de medicamentos padronizados e seu grau de adequação às necessidades terapêuticas do município.

5. Porcentagem de medicamentos dispensados: Corresponde ao número total de medicamentos dispensados, dividido pelo número total de medicamentos prescritos, multiplicando-se o resultado por 100. Este indicador permite avaliar o grau de acesso da população aos medicamentos essenciais.

Para as análises, foi elaborado um formulário, e os dados foram tabulados. A análise descritiva foi realizada utilizando distribuição de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central (média) para as variáveis quantitativas. Para tanto, foi utilizado o programa EXCEL® versão 2010.

A execução do projeto de pesquisa foi aprovada pela Secretaria Municipal de Saúde do município de Poços

de Caldas/MG e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAE: 59813016.5.0000.5109), segundo a Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012).

RESULTADOS

Foram analisadas 15.040 receitas, totalizando 31.711 medicamentos prescritos. Os resultados referentes aos indicadores de prescrição estão descritos na Tabela 1. Em relação aos medicamentos prescritos, a média foi de 2,108 medicamentos por prescrição. Do total de medicamentos prescritos, 86,4% faziam parte da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME). A denominação genérica foi utilizada em 83,4% das prescrições. O percentual de prescrições em que havia pelo menos um antibiótico prescrito foi de 20,1%.

Tabela 1: Indicadores de prescrição e assistência ao paciente: Poços de Caldas, Brasil e OPAS.

	Poços de Caldas	OPAS*
Média de medicamentos prescritos	2,108	2,3
Nome Genérico %	83,4	84,2
Antibióticos %	20,1	40,1
Remume %	86,4	78,3
Medicamentos Dispensados %	80,7	65,7

Fonte: OPAS*2005

Os resultados obtidos no município foram utilizados para comparação com outros estudos realizados em outras regiões que utilizaram metodologia semelhante para avaliar os indicadores de prescrição. Na tabela 1 encontram-se os resultados obtidos na presente pesquisa e os dados propostos pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS, 2005), que realizou uma média nacional dos indicadores de

prescrição em cinco regiões do país.

A tabela 2 apresenta os resultados obtidos nesta pesquisa e comparados a outras pesquisas que também fizeram uso dos indicadores de prescrição propostos pela Organização Panamericana de Saúde (2005).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo evidenciam que a Assistência Farmacêutica do município de Poços de Caldas se encontra em situação satisfatória com relação aos indicadores número de medicamentos e antibióticos por prescrição e adesão a REMUME, mas insatisfatória no que diz respeito à prescrição de medicamentos pela Denominação Comum Brasileira (DCB) apresentou resultados discretamente menor, do analisado (BRASIL, 2005).

Quanto ao número de medicamentos dispensados (tabela 2), o valor de 80,7% mostrou-se satisfatório e superior a outros estudos utilizados para comparação nesta pesquisa, como Rio Grande do Sul (79,5%) (MORTARI et al., 2014), Distrito Federal (61,2%) (NAVES, SILVER, 2005) e Santa Catarina (67,8%) (SOUZA et al., 2012). Embora a Organização Mundial de Saúde recomende que este índice atinja 100%, o resultado obtido mostra um grau de abastecimento de medicamentos relativamente maior em relação a outras regiões durante o período observado (WHO, 2010).

Uma vez que no âmbito do SUS, as prescrições médicas e odontológicas devem ser em obrigatoriamente realizadas pela Denominação Comum Brasileira (DCB) e na sua falta pela Denominação Comum Internacional (DCI), o resultado de 83,4% obtido ainda é considerado baixo (Lei dos genéricos) (BRASIL, 1999). Este valor é superior a outros trabalhos realizados no país como: Rio Grande do Sul (77,3%) (MORTARI et al., 2014), Distrito Federal (73,2%) (NAVES, SILVER, 2005), Paraná (70,2%) (GIROTTI, SILVA, 2006) e Belo Horizonte (60,99%) (ZANINI, SIMON, 2012)]. Valores

Tabela 2: Indicadores de prescrição no município de Poços de Caldas e em outros estados brasileiros.

	Poços de Caldas	Rio Grande do sul	Distrito Federal	Santa Catarina	Paraná	Campo Grande	Belo Horizonte
Média por prescrição	2,108	2,04	2,3	2,4	2,0	2,3	3,21
Nome Genérico %	83,4	77,3	73,2	86,8	70,2	84,3	60,99
Antibióticos %	20,1	4,7	26,4	19	22	27,4	13,75
REMUME %	86,4	89,8	85,3	91,5	58,4	92,7	98,83
Medicamentos Dispensados	80,7	79,5	61,2	67,8	Não Realizado	Não Realizado	Não Realizado

Fonte: OPAS*2005

maiores foram encontrados em Santa Catarina (86,8%) (SOUZA et al., 2012) e Campo Grande (84,3%) (CUNHA et al., 2012) conforme mostra a tabela 2.

A prescrição de medicamentos pela denominação comum brasileira facilita o acesso da população aos medicamentos e diminuem erros com a sua utilização (CARMO et al., 2003). Além de permitir que o farmacêutico selecione o medicamento de menor custo para o paciente quando há competição por marcas no mercado (LOFHOLM & KATSUNG, 2014).

A promoção inadequada de medicamentos contribui para o aumento da prescrição de medicamentos mais modernos, o que muitas vezes apresenta um custo maior sem necessariamente possuir uma maior eficácia terapêutica (CHOERA et al., 2008). Esta grande variedade de marcas comerciais para o mesmo princípio ativo pode contribuir para uma baixa prescrição pelo nome genérico.

Em relação ao número médio de medicamentos por prescrição, o valor encontrado de 2,108 foi semelhante ao obtido em outras regiões como Rio Grande do Sul (2,04) (MORTARI et al., 2014), Distrito Federal (2,3) (NAVES, SILVER, 2005), Santa Catarina (2,4) (SOUZA et al., 2012), Paraná (2,0) (GIROTTI, SILVA, 2006) e Campo Grande (2,3) (CUNHA et al., 2002). Resultado

superior foi observado apenas em Belo Horizonte com uma média de 3,21 (ZANIN, SIMON, 2012). A OMS recomenda um valor de 1,3 a 2,2 medicamentos por prescrição (WHO, 1994).

A avaliação do número de medicamentos por receita permite avaliar o risco de polifarmácia. Um número alto de medicamentos contribui para uma maior possibilidade de reações adversas e interações medicamentosas. Ressalta-se que muitas vezes a quantidade de medicamentos utilizados pelo paciente não é necessariamente a quantidade encontrada na prescrição analisada. Muitas pessoas fazem uso de medicação de uso contínuo ou apresentam o hábito de se automedicar quando necessário.

Quanto ao número de medicamentos pertencentes a REMUME, o valor encontrado de 86,4% mostrou-se superior apenas aos estudos realizados no Distrito Federal (85,3%) (NAVES, SILVER, 2005) e Paraná (58,4%) (GIROTTI, SILVA, 2006). Valores mais altos foram encontrados no Rio Grande do Sul (89,8%) (MORTARI et al., 2014), Santa Catarina (91,5%) (SOUZA, et al., 2012), Campo Grande (92,7%) (CUNHA, et al., 2002) e Belo Horizonte (98,83%) (ZANIN, SIMON, 2012). A OMS recomenda que 100% das prescrições sejam realizadas a partir da REMUME.



Um valor alto de medicamentos prescritos pertencentes a lista de padronizados aumenta a possibilidade de acesso da população aos mesmos (CARMO et al., 2003). Portanto, se torna importante ressaltar que uma maior divulgação da lista entre os prescritores e uma revisão continuada do seu conteúdo para a adequação do perfil epidemiológico da região, seria de grande valia para o uso consciente dos medicamentos prescritos.

A análise das prescrições quanto ao número de antibióticos prescritos apresentou um resultado de 20,1%. Este valor mostrou-se superior aos estudos realizados no Rio Grande do Sul (4,7%) (MORTARI et al., 2014), Santa Catarina (19%) (SOUZA et al., 2012) e Belo Horizonte (13,75%) (ZANIN, SIMON, 2012). Valores maiores foram atingidos na região do Distrito Federal (26,4%) (NAVES, SILVER, 2005), Paraná (22%) (GIROTTI, SILVA, 2006) e Campo Grande (27,4%) (CUNHA et al., 2002). Este valor está discretamente superior ao recomendado pela OMS (1998), que recomenda menor que 20%.

Pressupõe-se que por Poços de Caldas possuir um clima mais ameno, pode apresentar uma maior predisposição a doenças do trato respiratório em que o uso de antimicrobianos pode ser mais indicado. Em estudos realizados por Tavares et al. (2008), no interior do Rio Grande do Sul, encontraram diferenças significativas na quantidade de prescrições contendo antibióticos nos períodos compreendidos entre verão e inverno, sendo a maior proporção no inverno. Já Cunha et al. (2002), em um estudo no Mato Grosso do Sul observou-se um acréscimo de 52% de antibióticos prescritos no período do inverno quando comparado ao verão.

A redução do número de prescrições médicas contendo antibióticos contribui para a diminuição de resistência bacteriana. Medidas educativas, implantação de protocolos e diretrizes são fundamentais para o controle de maus hábitos

prescritivos, uma vez que muitas doenças são tratadas com antimicrobianos sem necessidade (WHO, 1994).

CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu uma análise da situação dos serviços de saúde em relação ao uso de medicamentos. Embora os resultados obtidos apresentaram-se satisfatórios quando comparados a outros estudos que realizaram metodologia semelhante, medidas para melhoria da assistência farmacêutica podem ser realizadas.

A maior divulgação e revisão da lista de medicamentos padronizados poderiam contribuir para aumentar ainda mais o acesso da população aos medicamentos. Uma educação continuada em relação aos benefícios que a prescrição pelo nome genérico pode proporcionar também seria de fundamental importância para a melhoria dos serviços de saúde.

A implantação de protocolos e campanhas para o aumento do uso racional de medicamentos, principalmente em relação à classe de antimicrobianos, é uma necessidade não apenas do município em pesquisa. A preocupação com o uso indiscriminado de antibióticos é uma realidade mundial devido ao grande aumento de resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei n 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. D.O.U – Diário Oficial da União; Poder executivo. Brasília. 11. Fev.1999.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Avaliação da assistência farmacêutica no Brasil: estrutura, processo e resultados. Brasília: Ministério da Saúde. P 260.2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n 344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e



- medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, Brasília, 31 de dezembro 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344_98.htm.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Revoga as Resoluções CNS nº 196/96, 303/2000 e 404/2008. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Política Nacional de Medicamentos*. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Assistência farmacêutica na atenção básica: instruções técnicas para sua organização. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- CARMO, T.A.; FARHAT, F.C.L.G.; ALVES, J.M. Indicadores de Prescrição Medicamentosa: Ferramentas para Intervenção. Saúde em Revista, 5(11):49-55, 2003.
- CHOERA, N.A.B.; FAGUNDES, M.J.D.; PINTO, T.J.A. Marketing e Promoção de Medicamentos. In: Storpirts S. et al. Ciências Farmacêuticas Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan Ltda, págs 64-77, 2008.
- CUNHA, M.C.N.; ZORZATTO, J.R.; CASTRO, L.L.C. Avaliação do uso de medicamentos na rede pública municipal de Campo Grande - MS. Rev. Bras. Cienc.. Farm., 38:317-27, 2002.
- GIROTTI, E.; SILVA, P.V. A prescrição de medicamentos em um município do Norte do Paraná. Rev. Bras. Epidemiol., 9(2):226-34, 2006.
- GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar, São Paulo, Editora Atheneu, 2001.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Cidades. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatística/população/censo2010/tabelas_pdf/total_população_minas_gerais.pdf>.
- LOFHOLM, P.W., KATSUNG, B.G. Prescrição racional e preenchimento da prescrição. In: Katzung BG, Farmacologia básica e clínica, São Paulo, McGrawHill, págs 1139-1148, 2014:
- MORTARI, C.; HENN, R.L; PA.NIZ, V.M.V. Avaliação dos indicadores de prescrição e dispensação de medicamentos no município de Feliz/RS. Rev. Bras. Farm., 95(3):833-854, 2014.
- NAVES, J.O.S.; SILVER, L.D. Avaliação da assistência farmacêutica na atenção primária no Distrito Federal. Rev. Saúde.Pública, 39(2):223-230, 2005.
- SOUZA, J.M.; VINHOLES, E.R.; TRAUTHMAN, S.C.; GALATO, D. Avaliação dos indicadores de prescrição e da demanda de medicamentos no Sistema Único de Saúde de um município do Sul do Estado de Santa Catarina. Rev. Cienc. Farm. Básica, 33(1):107-113, 2012.
- TAVARES, N.U.L.; BERTOLDI, A.D.; MUCCILLO-BAISCH; A.L. Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil. Cad. Saúde Pública. 24(8):1791-800, 2008.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Indicators for monitoring National Drug Policies, Action Program on Essential Drugs. Geneva:WHO/DAP/94.12;1994.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. How to investigate drug use in health facilities: selected drug use indicators. Geneva: WHO/DAP. 100p, 1993.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medicines: rational use of medicines. Fact sheet num 338. May 2010. Disponível em <http://www.who.int/medicentre/factsheets/fs_338/en/print.html> Acesso em 15 set 2016.
- ZANIN, F.H.C.; SIMON, T.F.P. Indicadores de prescrição médica em serviço de urgência de um hospital público, Belo Horizonte –MG. Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde, 3(1):42-45, 2012.

Judicialização de medicamentos em Pernambuco: um estudo de caso

Judicialization of medicines in Pernambuco: a case study

MARÇAL, K. K. S.¹; RIOS, M. C.²; LYRA, P. F. C. P.²; QUINTANS JR., L. J.³; MORENO, G. T. A.²; PRATES, L. S.²; DOSEA, A. S.²; ARAÚJO JR., J. L. A. C.⁴; *LYRA JR., D. P.²

¹ Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília/DF, Brasil.

² Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social - LEPFS, Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão/SE, Brasil

³ Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão/SE, Brasil

⁴ Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife/PE, Brasil

Autor correspondente: *Divaldo Pereira de Lyra Júnior
E-mail: lepfs.ufs@gmail.com | lyra_jr@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-7>

Recebido em 21/01/2019; Aceito em 19/03/2019

RESUMO

No Brasil as ações judiciais que solicitam procedimentos, produtos e tratamentos que não são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde vem aumentando de maneira considerável. Diante disso, o objetivo deste estudo foi caracterizar as ações judiciais impetradas para aquisição de medicamentos no Estado de Pernambuco. A pesquisa teve metodologia quali-quantitativa. Na abordagem quantitativa foi realizado um estudo transversal, analisando processos judiciais, entre os anos de 2009 e 2010. Os indicadores elencados foram: autor da ação judicial; processuais e médico sanitárias das ações judiciais. Para abordagem qualitativa foi realizada uma entrevista semi-estruturada. Os entrevistados foram os principais envolvidos no processo de judicialização. Aproximadamente 70% dos autores foram atendidos no sistema público de saúde e o principal representante jurídico (44,7%) foi a Defensoria Pública Estadual. O diagnóstico mais frequente foi a neoplasia maligna de mama (14,1%), sendo antineoplásicos e imunomoduladores os medicamentos mais prescritos (37%). Parte dos medicamentos requeridos em Pernambuco não estava contemplada nos componentes da Assistência Farmacêutica (78%). O desconhecimento da organização do SUS e a incompletude de informações são apontados como características limitantes à atuação do magistrado. Nas falas dos entrevistados, os entes jurídicos reconhecem suas limitações para analisar as demandas da saúde e consideram que não devem interferir na relação soberana entre médico e paciente. Resultados apontaram que as aquisições de medicamentos demandados por ações judiciais superaram o crescimento da aquisição programada. Os gastos podem ter sido maiores devido à solicitação de medicamentos importados e às limitações técnicas em analisar as demandas da saúde.

Palavras chaves: Assistência Farmacêutica. Direito a saúde. Política Nacional de Medicamentos. Decisões Judiciais.

ABSTRACT

In Brazil, lawsuits requesting procedures, products and treatments that are not provided by the Unified Health System have been increasing considerably. Therefore, the objective of this study was to characterize the lawsuits filed for the acquisition of drugs in the State of Pernambuco. The research had a qualitative-quantitative methodology. In the quantitative approach a cross-sectional study was carried out, analyzing judicial processes, between 2009 and 2010. The indicators listed were: author of the lawsuit; procedural and medical aspects of the lawsuits. For a qualitative approach a semi-structured interview was carried out. The interviewees were the main ones involved in the process of judicialization. Approximately 70% of the authors were assisted in the public health system and the main legal representative (44.7%) was the State Public Defender. The most frequent diagnosis was malignant neoplasia of the breast (14.1%), being



antineoplastic and immunomodulators the most prescribed medications (37%). Part of the drugs required in Pernambuco was not included in the components of Pharmaceutical

Keywords: Pharmaceutical Services. Right to Health. National Drug Policy. Judicial Decisions.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas têm aumentado a demanda por serviços e produtos de alta densidade tecnológica devido a fatores como o surgimento e consolidação da saúde enquanto direito, a transição demográfica e epidemiológica, o fortalecimento do médico como principal profissional do setor e do complexo industrial da saúde (VIANA et al., 2007). A situação tem mais amplitude, pois na saúde, normalmente, a incorporação de novas tecnologias é complementar e não substitutiva (BERSUSA et al., 2013).

A Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde é responsável por avaliar tecnicamente as propostas de incorporação ou exclusão de tecnologias, revisão de diretrizes clínicas, protocolos terapêuticos e assistenciais para o SUS e para a Agência Nacional de Saúde Suplementar. Esta comissão é ligada a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e é regulamentada pela portaria GM/MS n. 2587, de 30 de Outubro de 2008 (BRASIL, 2008). Todavia, as decisões judiciais vêm exercendo papel importante na avaliação e incorporação de novas tecnologias no SUS, por meio do fenômeno conhecido como judicialização da saúde.

A judicialização da saúde teve início no Brasil, na década de 1990, com o objetivo de garantir o acesso aos medicamentos antirretrovirais aos portadores de AIDS, estendendo-se até os dias atuais para o tratamento de diversos problemas (MESSEDER et al., 2005; CHIEFFI et al., 2010; FIGUEIREDO, 2010; MACEDO et al., 2011; MACHADO et al., 2011). Dentre as tecnologias, os medicamentos são as mais solicitadas por meio judicial, gerando relevantes

impactos financeiros para o SUS (CHIEFFI et al., 2010; BORGES et al., 2010; PEPE et al., 2010). Isto ocorre porque o processo de judicialização na saúde muitas vezes não utiliza critérios baseados em evidências clínicas e compreende inclusive medicamentos e procedimentos recém lançados no mercado, tornando-se um desafio para a gestão da Assistência Farmacêutica (MARÇAL, 2010; SCHEFFER, 2009).

Neste contexto, avaliar as características das ações judiciais pode ajudar a compreender o fenômeno da judicialização e o impacto desta no acesso às tecnologias medicamentosas. Assim, foi objetivo da presente pesquisa compreender as ações judiciais impetradas no Estado de Pernambuco para aquisição de medicamentos entre os anos de 2009 e 2010.

METODOLOGIA

O presente estudo realizou uma pesquisa qualitativa para compreender o impacto fenômeno da judicialização na aquisição de medicamentos. Para a abordagem quantitativa, foi realizado um estudo transversal, a partir da análise de 655 processos judiciais impetrados entre 2009 e 2010 que pleitearam medicamentos ou insumos e que tinham o estado de Pernambuco como réu. Foi utilizado o método de análise documental, conforme Gil (GIL, 1994).

A coleta ocorreu de junho a agosto de 2010 e todas as decisões judiciais foram lidas na íntegra e as variáveis do estudo eram registradas em um formulário elaborado para a pesquisa.

O município foi categorizado segundo regional de saúde, que de acordo com a Secretaria Estadual de Saúde (2012), o Estado está dividido em 11 Regiões de



Saúde, mais conhecidas como Gerências Regionais de Saúde (GERES); a ocupação foi classificada pelo subgrupo do Código Brasileiro de Ocupações (CBO): aposentado/pensionista, produtor, estudante, autônomo, etc; a categorização da unidade de atendimento foi de acordo com o tipo de convênio e esfera administrativa do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES).

Categorizou-se o diagnóstico principal segundo causa, capítulo e categoria diagnóstica da Classificação Estatística Internacional de Doenças e problemas relacionados à Saúde, 10ª Revisão (CID-10) (OMS, 1997). Em alguns processos, o diagnóstico foi citado pelo nome, e a codificação foi realizada pela pesquisadora posteriormente. Em casos de mais de um diagnóstico foi considerado o principal.

Os medicamentos foram classificados de acordo com o Sistema de Classificação Anatômica Terapêutica e Química (ATC) (OMS, 2010). Este se divide em cinco níveis classificatórios, descrevendo desde o local de ação até o nome do fármaco. O primeiro nível indica em qual órgão ou sistema determinado fármaco atua. O segundo nível corresponde ao subgrupo terapêutico. O terceiro nível indica o subgrupo farmacológico. O quarto, o subgrupo químico. O quinto e último nível, corresponde à substância química.

Para averiguar se entre os itens solicitados existiam medicamentos essenciais, foi utilizada como referência a RENAME 2008 (BRASIL, 2009a). Para analisar sua disponibilidade em listas de financiamento do SUS, foram empregadas portarias e resoluções referentes a cada componente da assistência farmacêutica. Para o componente básico, foi utilizada a resolução da Comissão Intergestores Bipartite (CIB) PE 1472/2010 e a Portaria GM/MS 2982 de 26/11/09 (BRASIL, 2009b). Para o componente estratégico, foi considerada a lista disponível no sítio do Ministério da Saúde, acessada em 22/08/10, e para o componente especializado, utilizou-se como referência a Portaria GM/MS 2981,

de 26/11/2009 (BRASIL, 2009c).

Para averiguar se os medicamentos eram registrados no país, foi utilizada a Base de dados de Medicamentos e Hemoderivados da ANVISA, e o acesso foi em 25 de janeiro de 2012. Para aqueles em que constava a data inicial de registro em 2011, após o período do estudo, foi confirmado o dado consultando a presença do item na lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos da ANVISA (CMED), de 2010 (BRASIL, 2011).

O banco de dados da pesquisa foi digitado no Microsoft Office Access 2007 (Microsoft Corp., Estados Unidos) e, depois de correções, analisado no SPSS Statistics 17.0 e no Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., Estados Unidos). Foram calculados indicadores, tendo como referência o Manual de indicadores de avaliação e monitoramento das demandas judiciais de medicamentos, no qual PEPE et al. (2010) construíram trinta indicadores para avaliação das demandas judiciais, apresentados em quatro dimensões. Para construção de indicadores foram elencadas as seguintes variáveis:

Características do autor da ação judicial: gênero; idade; renda familiar; ocupação; município de residência.

Características processuais das ações judiciais: quantidade de autores da ação judicial; concessão de liminar ou antecipação de tutela; representante jurídico; réu da ação.

Características médico sanitárias das ações judiciais: unidade de atendimento; médico prescritor; diagnóstico principal; medicamento e/ou insumo pleiteado.

O estudo elegeu enquanto unidade de análise cada ação judicial.

Na abordagem qualitativa foi realizada uma entrevista semi-estruturada. De acordo com MINAYO (1993), é possível entrevistar sujeitos sociais com experiências em relação ao objeto da pesquisa e que formam um



grupo diversificado, permitindo captar semelhanças e diferenças.

Nesta etapa do estudo foram convidados para participar das entrevistas os seguintes envolvidos no processo de judicialização: médico prescritor (oncologista) com paciente autor de ação judicial, usuários de medicamentos ou insumos terapêuticos adquiridos via mandado judicial; defensor público do núcleo da saúde da Defensoria Pública Estadual/PE, procurador do Estado, do Núcleo de Saúde da Procuradoria Geral do Estado, juiz do Tribunal de Justiça de Pernambuco que tivesse julgado processos para fornecimento de medicamentos, superintendente de Assistência Farmacêutica de Pernambuco, diretor da Diretoria Geral de Assuntos Jurídicos da Secretaria Estadual de Saúde e diretoria geral de finanças da Secretaria Estadual de Saúde. Quanto à especialidade do médico prescritor, a Oncologia foi escolhida por ser a principal responsável pelas demandas ajuizadas no poder judiciário nesta localidade, conforme pesquisas realizadas (STAMFORD et al., 2012; MARÇAL, 2012).

A coleta de dados foi realizada por meio de gravação audiovisual, diário de campo e roteiro estruturado, em data e horários previamente agendados. Antes do início do estudo, a pesquisadora (KKSM) passou por treinamento específico, com carga horária de seis horas. Os roteiros foram adaptados para se adequar às especificidades de cada um dos atores envolvidos, contribuindo para facilitar a explicitação das percepções dos informantes-chave, a ampliação e o aprofundamento da comunicação.

Para efeito deste estudo, os entrevistados foram citados conforme atuação no processo, apresentados pelas letras "M" (Médico prescritor); "U" (Usuários); "D" (Defensor Público); "P" (Procurador do Estado); "J" (Juiz), "AF" (Superintendente de Assistência Farmacêutica), "AJ" (Diretoria Geral de Assuntos Jurídicos) e "DF" (Diretoria de finanças da Secretaria Estadual de Saúde).

Para o processo de análise dos dados foi utilizado o método de condensação de significados, que consiste no resumo dos significados encontrados no conteúdo das entrevistas, em formato condensado, sem perder sua essência. Assim, foram identificadas unidades naturais da entrevista e foi organizada uma matriz de significados (KYALE et al., 2009).

A entrevista dos usuários ocorreu na unidade de dispensação de medicamentos ajuizados por mandado judicial, em sala privativa, para garantir a confidencialidade das informações fornecidas e a privacidade dos informantes. Todos os sujeitos de pesquisa assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a referida pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CEP/CPqAM) com o parecer no 14/2011.

RESULTADOS

Durante o estudo foram analisados 665 processos judiciais e nove pessoas foram entrevistadas para falar sobre o fenômeno da judicialização. Os resultados foram organizados em diferentes categorias temáticas e abordadas quantitativamente as características das ações judiciais, e qualitativamente, a opinião sobre a atuação do judiciário e os seus efeitos negativos.

De acordo com as características das ações judiciais, deram entrada para aquisição de medicamentos ou insumos terapêuticos na Superintendência de Assistência Farmacêutica, em 2009, 223 ações e em 2010, 433 ações, totalizando 656 mandados judiciais no período estudado. A média foi de 1,5 pedidos em cada ação e amplitude de 1 a 17.

Dentre os processos com informações disponíveis 60,8% dos autores eram do gênero feminino e 35,5% tinham mais de 60 anos. A maioria do gênero feminino possuía diagnóstico de câncer de mama. Além disso, aposentados ou pensionistas (35,4%) e donas de casa (16,5%) foram as ocupações mais



relatadas e se relacionam com a faixa etária e o gênero predominante. No que tange ao município de residência, 71,3% dos autores moravam na capital do Estado. Parte significativa das ações judiciais foi de pacientes que frequentavam o SUS, sendo que o diagnóstico mais frequente foi o de neoplasia maligna de mama e o de *Diabetes mellitus*.

Quanto às características processuais das ações, observou-se que o principal representante jurídico (44,7%) foi a defensoria estadual pública. Entre os representantes privados com gratuidade para o autor, a principal foi a Associação de Defesa dos Usuários de Seguros, Planos e Sistemas de Saúde (Aduseps). Em cerca de 99% das ações foi concedida a liminar ou a tutela foi antecipada, na primeira instância. O tipo de réu tem um viés, pois em todos os processos estudados o Estado era réu. Constata-se a mudança no perfil dos representantes: em 2008, em Pernambuco, estes eram em sua maioria privados.

Excluindo as prescrições sem a descrição do Código Internacional da Doença (CID), foi possível analisar as evidências para 428 indicações. Destas, 399 apresentaram Classe de Recomendação I (Recomendado) e IIa (Recomendado na maioria dos casos). Assim, para os medicamentos mais solicitados, 93,2% das prescrições possuíam indicação terapêutica na força de recomendação classe I e IIa – sugerindo que a utilização destes medicamentos é útil na maioria dos casos.

Na análise qualitativa, os entrevistados disseram que a atuação do Poder Judiciário supre a ausência do Estado e assegura o acesso aos medicamentos a quem precisa. Para os diversos atores, o judiciário deve ser acionado para atender as demandas negadas, mas deve-se ter o cuidado para evitar o engessamento desta via, como é visto nas seguintes entrevistas:

“Isso que o judiciário faz é uma ajuda. Eu acho que o SUS, o sistema, o Estado, ele tem por si só que se regular, porque se todo mundo resolver entrar na

justiça, vai haver um acúmulo, vai haver um montante que vai chegar um tempo que não vai haver mais espaço nem tempo para agilizar todo aquele processo. Quer dizer, é como se fosse um empurrão para o Estado ir se organizando e ele próprio tomar forma de abastecer essas pessoas com medicamentos cada vez em menor tempo, sem precisar que a justiça tenha que intervir, tenha que lembrá-lo do seu papel, entende?” Entrevista 8.

“Então, o que eu vejo do judiciário é como uma válvula de escape. Eles estão lá tentando dar um direito que é negado, eu vejo isso com a maior de todas as naturalidades. Agora, eu acho que não deveria ser assim; eu acho não que precisaríamos, nós, da saúde, de uma maneira geral, estarmos sobrecarregando o judiciário com essas ações.” Entrevista 5

Nas falas dos entrevistados, os entes jurídicos reconhecem suas limitações para analisar as demandas da saúde, e considera que não deve interferir na relação soberana entre médico e paciente. Outro problema que também ficou evidente foi a incompletude de informações e que as decisões judiciais também apresentam poucas informações, causando problemas para o setor saúde cumpri-las.

DISCUSSÃO

A cada ano tem aumentado o número de ações judiciais que solicitam procedimentos, produtos e tratamentos, muitas vezes não fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse estudo foi possível destacar que as demandas das principais ações judiciais foram encontradas no gênero feminino, principalmente para os medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores.

Quando analisadas as origens das prescrições médicas, observou-se que o SUS é responsável por metade destas, e 30% de serviços conveniados. Estes números são similares aos encontrados por VIEIRA et al., (2007) , no município de São Paulo, em que



59% das prescrições oriundas do SUS e 13% vinham de serviços conveniados. Diferentemente, em Minas Gerais, foi expressiva (70%) a participação dos serviços privados (MACHADO et al., 2011); no Estado de São Paulo, também a maioria dos serviços (52%) era da rede de saúde suplementar (CHIEFFI et al., 2009).

Neste estudo, a categoria diagnóstica mais frequente foi a neoplasia maligna de mama, mas outros tipos de câncer também aparecem com menor frequência. O *Diabetes mellitus* insulino-dependente também apresentou índices semelhantes. A literatura apresenta diferenças no diagnóstico associados ao local. No município de São Paulo, as doenças mais relatadas nas ações judiciais, em 2005 também foram diabetes (37%) e câncer (22%) (VIEIRA et al., 2007). Em Minas Gerais e no Rio de Janeiro, as condições patológicas mais relatadas foram artrite reumatoide, hipertensão arterial e doenças do sistema nervoso (FIGUEIREDO, 2010; MACHADO et al., 2011).

O diagnóstico clínico é o principal indicador da farmacoterapia, de modo que diferentes diagnósticos requerem diferentes medicamentos. Em Pernambuco, os antineoplásicos e imunomoduladores correspondem a 37%, seguidos de medicamentos para o trato alimentar e metabolismo (23%). No Estado de São Paulo, e no município do Rio de Janeiro, os medicamentos para o trato alimentar foram os mais solicitados (FIGUEIREDO, 2010; CHIFFI et al., 2009). Além destes, em geral os mais encontrados estão entre os medicamentos para sistema nervoso e sistema cardiovascular (FIGUEIREDO, 2010; MACHADO et al., 2011; CHIEFFI et al., 2009). Os antineoplásicos foram os mais requeridos no Distrito Federal (ROMERO, 2008).

Segundo os critérios da *La revue Prescrire*, a maioria dos medicamentos solicitados nas ações judiciais (47%) foi classificada nas categorias C (produtos com algum valor, mas basicamente não altera a prática terapêutica vigente) e D (produto tem valor mínimo adicional, e não deve alterar os hábitos de prescrição,

exceto em raras situações). Apesar disso, a tecnologia empregada para obtenção dos medicamentos como Trastazumabe (10,3%) e Insulina Glargina (10,1%), a biotecnologia, associa “grande valor econômico, e representa, com realce, o simbolismo do fármaco supostamente inovador” (BONFIM, 2006).

A análise dos gastos com os medicamentos demandados por ações judiciais e aquisições programadas, apontou elevação dos produtos demandados de R\$ 31.002.508,00 para R\$ 35.712.914,18, em 2010, superando os gastos aquisição programada, que no período analisado, mostrou uma queda na ordem de 4,5%. Aproximadamente 5,5% dos itens adquiridos pela Assistência farmacêutica para atender às demandas foram comprados sem registros no Ministério da Saúde. Apesar de haver proibição neste sentido (comercialização e utilização de medicamentos sem registro) (SANT’ANA et al., 2011b), os números apresentados na pesquisa são inferiores aos de outros estudos, que variaram 3 a 10% (MACHADO et al., 2011; CHIEFFI et al., 2009; MARQUES et al., 2007).

Parte dos medicamentos requeridos em Pernambuco não estava contemplada nos componentes da Assistência Farmacêutica (78%), superior aos Estados de São Paulo (66,2%), Minas Gerais (56,7%) e 66,6% na comarca da Capital do Rio de Janeiro (FIGUEIREDO, 2010; MACEDO et al., 2011; MACHADO et al., 2011). Os componentes do bloco de financiamento foram assim distribuídos: 8,4% da assistência básica; 2,6% estratégico e 10,8% do componente especializado. Esta ordem também é destacada em outros estados (FIGUEIREDO, 2010; MACEDO et al., 2011; MACHADO et al., 2011). A não adesão ao elenco padronizado pode decorrer em razão do desconhecimento dos prescritores ou porque as listas não contemplam as necessidades terapêuticas dos usuários ou os produtos recém-lançados no mercado.

Em geral, as decisões jurídicas sobre o fornecimento



de medicamentos no SUS costumam apresentar aspectos positivos e negativos. Entre os aspectos positivos estão a garantia do Direito à saúde, a atuação rápida em casos de saúde e lembra ao Poder Executivo suas obrigações (busca não interferir na relação médico-paciente). Entre os aspectos negativos estão questões técnicas científicas, na interpretação das solicitações e decisões com poucas informações para o setor da saúde cumprir a ação e descumprimento de normas organizativas do SUS, desconsiderando os limites econômicos do setor da saúde (PEPE et al., 2010; VENTURA et al., 2010).

De acordo com a literatura, a maioria das decisões cita parte do artigo 196, da Constituição Federal, para sustentar o direito do cidadão à saúde, não relacionando esse direito às políticas públicas voltadas ao campo da saúde, pois considera que a manutenção da vida é essencial (BORGES et al., 2010; MARQUES et al., 2007; MARQUES et al., 2011). A antecipação de tutela é comum nestes casos, devido ao risco de morte ou ao sofrimento das pessoas é tratada com prioridade, garantindo o atendimento do pedido antes do julgamento do mérito (PEPE et al., 2010; VENTURA et al., 2010; MARQUES et al., 2007; MARQUES et al., 2011). Este recurso deve ser utilizado excepcionalmente. Porém, na demanda judicial de saúde tem se tornado regra, contrariando as evidências científicas (VENTURA et al., 2010).

Diante disso é visto atualmente que são discutidas três posições sobre a eficácia do direito à saúde e as possibilidades de atuação do Judiciário (VENTURA et al., 2010). Segundo os autores, a primeira considera que a eficácia desse direito deve ser restrita aos serviços e insumos disponíveis no SUS, determinados pelo gestor público. Para a segunda, o direito à saúde implica garantia do direito à vida e à integridade física do indivíduo, devendo o judiciário considerar a autoridade absoluta do médico que assiste ao autor da ação judicial, obrigando o SUS a fornecer o tratamento indicado. E, finalmente, a eficácia do

direito à saúde necessita ser a mais ampla possível, devendo o judiciário – na análise do caso concreto – ponderar direitos, bens e interesses em jogo, para fixar o conteúdo da prestação devida pelo Estado.

Nesse contexto de conhecimento das demandas jurídicas na área da saúde, o estudo de VENTURA et al. (2010) aponta que a prescrição médica era apontada como a única evidência utilizada pelo judiciário, sem comparar com as alternativas terapêuticas oferecidas pelo sistema de saúde ou mesmo verificar a urgência da necessidade. Ao analisar as prescrições dos processos judiciais do Rio de Janeiro, verificou-se que nenhuma respeitou todos os preceitos de boas práticas de prescrição avaliados no estudo e mesmo assim foram deferidas, sem qualquer exigência de adequação (SANT'ANA et al., 2011b).

Quanto a falta de informações quanto às decisões tomadas pelo setor jurídico, foi visto no estudo de VENTURA et al., (2010) que a fragilidade no conteúdo das decisões pode ocorrer devido ao desconhecimento que tem o sistema de justiça – Defensoria Pública, Ministério Público – sobre os argumentos e regulamentos da saúde pública.

MARÇAL (2010) havia observado que 5,4% dos medicamentos solicitados tiveram que ser importados, pois não eram registrados no Brasil. Em outras situações, quando autorizada compra do medicamento, havia falta de entendimento (ou descaso) entre o juiz e o prescritor, exemplificado no trecho: *“O medicamento da minha mãe é de quatro miligramas, não é de seis...” Mas a gente disse “Tá aqui a decisão do juiz!”, e ela disse: “Tá aqui a prescrição da médica!”. E não tem nem como fracionar, de seis pra quatro...”*

Diante dos achados, foi possível notar que em Pernambuco o Poder Judiciário seguia a determinação do prescritor, enquadrando-se na segunda posição apresentada por VENTURA et al. (2010). Os resultados corroboram com outros autores, que têm afirmado



que o Poder Judiciário não tem respeitado as políticas públicas de medicamentos e a racionalização das tecnologias de saúde.

Segundo o mesmo, questões políticas não podem disciplinar ou condicionar o exercício desse direito (VIEIRA et al., 2007; MARQUES et al., 2007; MARQUES et al., 2011). Tal posicionamento suscita polêmicas sobre a legitimidade e a competência técnica e/ou legal institucional do Poder Judiciário, para decidir sobre o conteúdo e o modo como a prestação estatal deve ser cumprida pelo executivo da saúde, uma vez que esta deliberação, a princípio, é de competência do poder executivo, considerando as implicações orçamentárias e técnicas que envolvem a incorporação de tecnologias (VENTURA et al., 2010; MARQUES et al., 2007; SANT'ANA et al., 2011).

Para estabelecer uma relação harmoniosa entre saúde e direito, é necessário considerar as diretrizes das políticas de saúde que vão além da Constituição Federal e da lei 8.080 (BORGES et al., 2010; VENTURA et al., 2010). O caminho é a aproximação de prescritores, Assistência Farmacêutica e Poder Judiciário, o entendimento e o reconhecimento mútuo de suas insuficiências, limitações e responsabilidades (SANT'ANA et al., 2011). Além disso, é preciso se preocupar com os recursos disponíveis, pois a falta dos medicamentos no setor público e seu alto valor no privado influenciam a judicialização (MARQUES et al., 2007). Entretanto, convém destacar que o direito à Assistência Farmacêutica deve ser garantido independente da possibilidade financeira dos usuários.

Nos últimos anos, a saúde tem buscado estreitar as relações com o judiciário. Neste sentido, a ideia da composição de uma equipe multidisciplinar, incluindo médicos e farmacêuticos têm ganhado força nos últimos anos (FERREIRA et al., 2013). O Núcleo de Apoio Técnico (NAT), formado por funcionários administrativos, médicos, farmacêuticos,

nutricionistas e enfermeiros com a finalidade de auxiliar aos magistrados no julgamento das demandas envolvendo prestações relacionadas ao direito à saúde, provendo conhecimento técnico necessário para tomada de decisões mais seguras (FERREIRA et al., 2013). De acordo com estes autores, o NAT tem apenas ação consultiva, pois o parecer técnico não substitui a atuação do juiz, apenas amplia seu olhar sobre a situação.

No ano de 2010, o Conselho Nacional de Justiça expediu a Resolução 31/2010, recomendando que os tribunais de justiça dos estados e os tribunais regionais federais deveriam celebrar convênios para a criação de NATs. Desde então, diversos Estados como Espírito Santo, Paraná, Pernambuco, Piauí, além do Rio de Janeiro, primeiro Estado a implementar, contam com o apoio dos NATs. Além disso, iniciativas de cooperação entre o judiciário e as secretarias municipal (Ribeirão Preto) e estaduais de saúde (Rio Grande do Norte, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais), incluindo a Defensoria Pública (FERREIRA et al., 2013).

Na disponibilidade do NAT, os processos são distribuídos aos profissionais da equipe para que estes possam analisar e proferir o parecer técnico, isentos de quaisquer critérios que não se relacionem ao binômio "necessidade/utilidade", para o juiz que o encaminhou. Segundo os magistrados, o NAT traz mais segurança e tranquilidade para tomada das decisões, destacando entre pontos fortes a capacidade de análise e o cuidado para atender a população necessitada, sem haver desperdício de recurso público (CASTRO, 2012).

Diante disso é visto atualmente que são discutidas três posições sobre a eficácia do direito à saúde e as possibilidades de atuação do Judiciário (VENTURA et al., 2010). Segundo os autores, a primeira considera que a eficácia desse direito deve ser restrita aos serviços e insumos disponíveis no SUS, determinados pelo gestor público. Para a segunda, o direito à saúde



implica garantia do direito à vida e à integridade física do indivíduo, devendo o judiciário considerar a autoridade absoluta do médico que assiste ao autor da ação judicial, obrigando o SUS a fornecer o tratamento indicado. E, finalmente, a eficácia do direito à saúde necessita ser a mais ampla possível, devendo o judiciário – na análise do caso concreto – ponderar direitos, bens e interesses em jogo, para fixar o conteúdo da prestação devida pelo Estado.

CONCLUSÃO

Embora os dados não possam ser generalizados, a maioria dos solicitantes era do gênero feminino e tinha mais de 60 anos de idade. Os antineoplásicos e imunomoduladores foram os medicamentos mais solicitados, seguidos de medicamentos para o trato alimentar e metabolismo. Segundo os critérios da La revue Prescrire, a maioria dos fármacos foi classificada na categoria de produtos com algum valor, mas basicamente não altera a prática terapêutica vigente. As aquisições com medicamentos demandados por ações judiciais superaram o crescimento com a aquisição programada. Os gastos podem ter sido maiores devido à solicitação de medicamentos importados e devido às limitações técnicas em analisar as demandas da saúde. Os resultados evidenciaram a necessidade da implementação de NATs, com a inserção de profissionais de saúde como médicos e farmacêuticos, para sensibilizar os prescritores e assessorar as decisões do Poder Judiciário no atendimento aos usuários, sem desconsiderar as normas e a regulamentação do SUS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERSUSA A. A. S.; LOUVISON M. C. P.; BONFIM J. R. A. Tratamento de adultos com hepatite c crônica de genótipo 1 com inibidores de proteases (boceprevir ou telaprevir)- Avaliação de Tecnologia em saúde. Boletim do instituto de saúde, 14(2): 221-228, 2013.

BONFIM J. R. A. O registro de produtos farmacêuticos novos: critérios para a promoção do uso racional de fármacos no

Sistema Único de Saúde. [Dissertação]. São Paulo: Programa de Pós Graduação em Ciências da Coordenadoria de controle de doenças da secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. 2006. Disponível em: < [ftp://ftp.cip.saude.sp.gov.br/teses/Tese_CCD_Bonfim, JR_2006.pdf](http://ftp.cip.saude.sp.gov.br/teses/Tese_CCD_Bonfim, JR_2006.pdf)>

BORGES D. C. L. ; UGÁ M. A. D. Conflitos e impasses da judicialização na obtenção de medicamentos: as decisões de 1ª instância nas ações individuais contra o Estado do Rio de Janeiro, Brasil, em 2005. Cad Saude Publica, 26(1): 59–69, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010000100007>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria executiva CMED. Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e preço máximo ao consumidor. Atualizada em: 20 dez. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 2.587, de 30 de outubro de 2008. Dispõe sobre a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde e vincula sua gestão à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, DF, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília, DF, 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 2.982 de 26 de novembro de 2009. Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Brasília, DF, 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename. 6 ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009a. 198 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde)

CASTRO K. R. T. R. Os juízes diante da judicialização da saúde: o NAT como instrumento de aperfeiçoamento das decisões judiciais na área da saúde. [Dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Getúlio Vargas. 2012. Disponível em: < <http://bibliotecadigital.fgv.br/dspace/handle/10438/9769>>

CHIEFFI A. L.; BARATA R. B. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. Cad Saude Publica, 25(8): 1839-49, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000800020>.

CHIEFFI A. L.; BARATA R. C. B. Ações Judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. Rev Saude Publica, 44(3):421-429, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000300005>.



- FERREIRA S. L.; COSTA A. M. Núcleos de Assessoria Técnica e judicialização da saúde: constitucionais ou inconstitucionais? *Rev SJRJ*, 20(36):219-40, 2013.
- FIGUEIREDO T. A. Análise dos medicamentos fornecidos por mandado judicial na Comarca do Rio de Janeiro: a aplicação de evidências científicas no processo de tomada de decisão [Dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2010. Disponível em: < <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/2508>>.
- GIL AC. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social. São Paulo: Atlas, 1994.
- KVALE S; BRINKMANN, S. Interviews. An introduction to Qualitative Research Interviewing. 2 ed. Thousand Oaks. London Sage Publications. 2009.
- MACEDO E. I. , LOPES L. C. , BARBERATO-FILHO S. Análise técnica para a tomada de decisão do fornecimento de medicamentos pela via judicial. *Rev Saude Publica*, São Paulo, 45(4):706-13, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102011005000044>.
- MACHADO M. A. A.; ACURCIO F. A.; BRANDÃO C. M. R.; FALEIROS D. R.; GUERRA JUNIOR A. A.; CHERCHIGLIA M. L.; ANDRADE E. I. G. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Rev Saude Publica*, 45(3): 590-8, 2011 <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102011005000015>.
- MARÇALK.K.S.A Judicialização da Assistência Farmacêutica: o caso Pernambuco em 2009 e 2010 [Dissertação]. Recife: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz. 2012. Disponível em: < <http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2012marcal-kks.pdf>>
- MARÇAL K. K. S. O Fenômeno da judicialização da assistência farmacêutica: um estudo de caso da secretaria estadual de saúde de Pernambuco em 2008 [Monografia]. Recife: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco; 2010.
- MARQUES O. R. A; MELO M. B.; SANTOS A. P. S. Ações judiciais no âmbito do sistema único de saúde do Brasil, bases legais e implicações: um estudo de caso em um tribunal da região sudeste. *Rev. de Direito Sanitário*, São Paulo, 12 (1): 41-66, 2011 <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9044.v12i1p41-66>.
- MARQUES S. B.; DALLARI S. G. Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo. *Rev Saude Publica*, 41: 1001-1007, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102007000100014>.
- MESSEDER A. M.; OSORIO-DE-CASTRO C. G. S.; LUIZA V. L. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*, 21(2): 525-34, 2005. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000200019>.
- MINAYO M. C. S. O Desafio do Conhecimento. Pesquisa qualitativa em saúde. São Paulo- Rio de Janeiro: HUCITEC-ABRASCO, 1993.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. CID-10. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10 ed. São Paulo: Edusp, 1997.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo, 2010.
- PEPE V. L. E. ; FIGUEIREDO T. A.; SIMAS L.; OSORIO-DE-CASTRO C. G. S.; VENTURA M. Judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. *Cien Saude Colet*. Rio de Janeiro, 15 (5): 2405-2414, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232010000500015>.
- ROMERO L. C. Judicialização das políticas de assistência farmacêutica: o caso do Distrito Federal. Textos para discussão 41. Brasília: Consultoria Legislativa do Senado Federal; 2008.
- SANT'ANA J. M. B.; PEPE V. L. E.; FIGUEIREDO T. A.; OSORIO-DE-CASTRO C. G. S.; VENTURA M. Racionalidades terapêuticas: elementos médico-sanitários nas demandas judiciais de medicamentos. *Rev. Saude Publica*, São Paulo, 45 (4): 714 – 721, 2011b
- SANT'ANA J. M. B.; PEPE V. L. E.; OSORIO-DE-CASTRO C. G. S.; VENTURA M. Essencialidade e assistência farmacêutica: considerações sobre o acesso a medicamentos mediante ações judiciais no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*, 29 (2): 138–44, 2011.
- SCHEFFER M. Judicialização e incorporação de tecnologias: o caso dos medicamentos para tratamento da AIDS no Sistema Único de Saúde. In: Keinert TMM, Paula SHB, Bonfim JRA (Org.). As ações judiciais no SUS e a promoção do direito à saúde. São Paulo: Instituto de Saúde, 2009:129-138.
- SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO. Mapa de Pernambuco segundo divisão por GERES. Disponível em: <<http://portal.saude.pe.gov.br/wp-content/themes/secretaria/images/mapaGerenciasRegionaisHome.jpg>> Acesso em: 16.01.2012.



STAMFORD A.; CAVALCANTI M. Decisões judiciais sobre acesso aos medicamentos em Pernambuco. *Rev Saude Publica*, 46 (5): 791-99, 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012000500005>.

VENTURA M.; SIMAS L.; PEPE V. L. E.; SCHRAMM F. R. Judicialização da saúde, acesso à justiça e a efetividade do direito à saúde. *Physis*, 20(1):77-100, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312010000100006>.

VIANA ALD'Á, SILVA H. P.; ELIAS P. E. M. Incorporação Tecnológica de alta complexidade no SUS: a necessidade de regulação. *In: BIS – Boletim do Instituto de Saúde*, 42:18-20, 2007.

VIEIRA F. S.; ZUCCHI P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. *Rev Saude Publica*. 41 (2): 214-22, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102007000200007>.

Radiofármacos e suas aplicações

Radiopharmaceuticals and its applications

VITAL, K.D.; LIMA, W.G.; PESSOA, R.M.; FERNANDES, S.O.A.; CARDOSO, V.N.

Laboratório de Radioisótopos, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor correspondente: Valbert Nascimento Cardoso

Laboratório de Radioisótopos | Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas | Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais | Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Pampulha, CEP: 31270-901 Belo Horizonte/MG, Brazil
Telefone: +55 (31) 3409-6892 | FAX: +55 (31) 3409-6985 | E-mail: valbertncardoso@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-8>

Recebido em 24/03/2019; Aceito em 08/04/2019

Resumo

A radiofarmácia se desenvolveu a partir da necessidade do estudo do corpo humano, por meio de imagens, com maior precisão, sensibilidade e precocidade no diagnóstico para atender a medicina nuclear. Historicamente está relacionada à descoberta da radioatividade e, também, aos estudos pioneiros de Henri Becquerel, Pierre Curie e Marie Curie. Os radiofármacos são compostos radioativos que em composição possuem um radionuclídeo (isótopo radioativo) responsável pela emissão de radiação ligado quimicamente a uma molécula não-radioativa que apresenta afinidade biológica por um determinado órgão ou sistema, com finalidade de diagnóstico ou terapêutica. O diagnóstico, por imagem, por meio da administração de radiofármacos é a área mais consolidada dessa ciência, representando aproximadamente 95% de todos os procedimentos em medicina nuclear. As imagens são adquiridas por meio da radiação emitida pelo radiofármaco presente no organismo, diferentemente das técnicas de imagens convencionais. Imagens obtidas com radiofármacos permitem a avaliação morfológica e funcional dos órgãos-alvo. De acordo com o tipo de emissão do radionuclídeo de interesse, as imagens de bases moleculares podem ser adquiridas por duas técnicas SPECT e PET, que permitem avaliar, qualitativa e quantitativamente, a atividade metabólica ou fisiológica de um determinado órgão ou sistema. Em resumo, as imagens obtidas por SPECT e PET constituem-se em procedimentos de diagnóstico seguro, eficaz, pouco invasiva e de alto valor de acuracidade para estudo de diferentes sistemas contribuindo com inúmeros benefícios para o paciente.

Palavras-Chaves: Radiofármacos; Radionuclídeos; Tecnécio-99m; Diagnóstico por imagem; Cintilografia cardíaca; Cintilografia óssea; Linfocintilografia.

Abstract

Radiopharmacy was developed from the necessity of human body studies by images with greater precision, sensibility and diagnosis early to a strong request of Nuclear Medicine. Historically the radiopharmacy is associated with the discovery of radioactivity and also with the pioneer studies related with this subject by Henri Becquerel, Pierre Curie and Marie Curie. The radiopharmaceuticals are complex compounds constituted by a radionuclide (radioactive isotope) responsible by radioactivity emission bound to non-radioactive molecule that exhibits biological affinity for an organ or system, aiming diagnostic or therapeutic purpose. The diagnostic using images by radiopharmaceuticals administration is a consolidated area of this science, representing approximately 95% of all nuclear medicine procedures. The images are acquired by means of the radiation emitted by radiopharmaceutical inside in the body unlike conventional images techniques. The acquisition of the images by radiopharmaceuticals allow morphological and functional evaluation of target organs. According to radionuclide emission type of interest, the molecular bases imaging obtained with use of radiopharmaceuticals can be performed by two basic techniques, SPECT and PET, which allow investigating, qualitatively and quantitatively, the metabolic activity or function of a particular organ or system. In summary, SPECT and PET images



constitute a diagnostic procedure safe, minimally invasive, and of high value to study of different systems, contributing to many benefits to the patient.

Keywords: Radipharmaceuticas; Radionuclide; Technetium-99m; Scintigraphy; Imaging diagnostic; Cardiac scintigraphy; Bone scintigraphy; lymphoscintigraphy.

INTRODUÇÃO

Os radiofármacos (RF) são compostos radioativos, sem atividade farmacológica, utilizados para fins de diagnóstico e terapia em medicina nuclear. A maioria dos RF é a combinação de um componente radioativo, que permite a detecção externa pela emissão da radiação, e de uma molécula não-radioativa (carreador ou ligante) que apresenta afinidade biológica por um órgão ou sistema (EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2017; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A biodistribuição do carreador determina o órgão-alvo o qual se deseja alcançar com fins diagnósticos ou terapêuticos (EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2017). Historicamente, a radiofarmácia se desenvolveu a partir da necessidade do estudo, por imagens, do corpo humano com maior precisão, sensibilidade e acurácia, visto que a maioria das técnicas para o diagnóstico de doenças eram geralmente pouco efetivas. O primeiro passo para o desenvolvimento de meios diagnósticos não invasivos ocorreu a partir da descoberta acidental da radioatividade pelo físico francês Henri Becquerel em 1896, apenas dois meses depois da descoberta dos raios-x pelo alemão Wilhelm Conrad Roentgen (RADVANYI, VILLAIN, 2017). Posteriormente, o estudo de elementos químicos emissores de radiação pelo casal Pierre Curie e Marie Curie consolidaram as primeiras aplicações da radioatividade, sobretudo na indústria, química e geo-arqueologia (GRAHAM et al., 1989; RADVANYI, VILLAIN, 2017). Os estudos pioneiros do casal Curie demonstraram que o núcleo de elementos instáveis (radionuclídeos), transforma-se em uma configuração mais estável por meio da emissão de partículas (β^+ , β^- , α) e/ou ondas eletromagnéticas (raios γ) (OLIVEIRA et al., 2006). O fenômeno descrito

passou a ser chamado de radioatividade o qual é quantificado pela atividade. Devido às contribuições importantes de Henri Becquerel e Marie Curie, as unidades de medida da atividade (dose), definida pelo número de desintegrações por minuto, passaram a ser o Becquerel (Bq) e o Curie (Ci), onde $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ (GRAHAM et al., 1989; LEVER et al., 2009).

Em 1946 Seidl inutilizou a primeira dose de iodo-131 a um paciente com carcinoma metastático da tireóide, com a finalidade de obter a ablação das metástases (SEIDLIN et al., 1946). A radiofarmácia apresentou o maior desenvolvimento a partir de 1965 com a introdução do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, o qual é portátil e de fácil manipulação, permitindo que o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ possa ser produzido de forma rápida e fácil em Centros de medicina nuclear. Desde então, o radionuclídeo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tornou-se amplamente utilizado no diagnóstico por imagem em todo o mundo, sendo empregado em cerca de 80% dos procedimentos (GRAHAM et al., 1989; LEVER et al., 2009; FARZIN et al., 2018). Isso se deve a suas características físicas como a emissão de radiação gama de baixa energia (140 keV), alta disponibilidade e tempo de meia-vida relativamente curto de 6,02 horas (DILWORTH et al., 1998; OLIVEIRA et al., 2006). Esse tempo é adequado para preparo do radiofármaco, administração e aquisição de imagens, sem grande exposição do paciente a radiação (OLIVEIRA et al., 2006).

Após a administração de um radiofármaco a molécula define a biodistribuição e o radionuclídeo, por emissão de radiações, permite a localização exata do radiofármaco no organismo. O radiofármaco injetado passa por processos de eliminação biológica, sendo



esse evento conhecido como meia-vida efetiva (KLEYNHANS et al., 2018). Assim, um radiofármaco ideal deve apresentar uma meia-vida efetiva suficientemente longa para permitir a aquisição das imagens ou efeito terapêutico, mas idealmente curto a fim de minimizar a exposição do paciente a radiação ionizante. Nesse sentido, o RF deve fixar seletivamente ao órgão e sistema que se deseja avaliar e ser rapidamente depurado a fim de reduzir a exposição do paciente à radiação (OLIVEIRA et al., 2006; KLEYNHANS et al., 2018).

Cumpra ressaltar que, a utilização de RF para fins de terapia também está relacionada ao tipo de emissão e tempo de meia-vida, sendo utilizados preferencialmente aqueles que emitem partículas ionizantes (α e β). O tipo de partícula escolhida para o tratamento de tumores é dependente do tamanho e distribuição do tumor, bem como das características farmacocinéticas do radiofármaco. As partículas mais utilizadas são as β^- , devido ao seu alto poder de ionização e capacidade de deposição nos tecidos-alvo, promovendo a destruição das células tumorais e minimizando os efeitos secundários (OLIVEIRA et al., 2006).

Radiodiagnóstico na Medicina Nuclear

O diagnóstico por imagem por meio da administração de radiofármacos é a área mais consolidada dessa ciência, representando aproximadamente 95% de todos os procedimentos em medicina nuclear (ELGAZZAR, 2006). As imagens são adquiridas por meio da radiação emitida pelo radiofármaco presente no organismo, diferentemente das técnicas de imagem convencionais (e.g., raios-x tomografia computadorizada), as quais a radiação é aplicada externamente. Geralmente, as doses de radiação são inferiores quando comparadas as técnicas convencionais de imagens, além de permitirem a avaliação não somente morfológica, mas também funcional do órgão-alvo (DILWORTH et al., 1998;

ELGAZZAR, 2006; GUTFILEN, VALENTINI, 2014).

As imagens obtidas utilizando radiofármacos podem ser realizadas por duas técnicas básicas, sendo a tomografia por emissão de um único fóton (SPECT, do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*) (Figura 1) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*) (Figura 2). As imagens SPECT são obtidas utilizando-se radiofármacos que possuem isótopos emissores gama (e.g., ^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{127}Xe , ^{133}Xe , ^{123}I , ^{111}In), os quais são captados por equipamentos conhecidos como gama-câmaras. Esses equipamentos são formados por um cristal de iodeto de sódio que quando em contato com a radiação gama cintila e emite um sinal luminoso que é amplificado e processado em um computador, o qual gera a imagem. O fato de o cristal cintilar durante esse processo, faz-se com que a técnica de imagem com a utilização de um radiofármaco seja conhecida como cintilografia (SAHA et al., 2013; GUTFILEN, VALENTINI, 2014).

Por sua vez, as imagens PET são obtidas a partir do uso de radionuclídeos emissores de partículas β^+ ou pósitrons (e.g., ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{124}I , ^{64}Cu ou ^{68}Ga) os quais reagem instantaneamente com elétrons presentes no organismo e emitem dois fótons γ de alta energia (511 keV), os quais se propagam em sentidos diametralmente opostos e são detectados simultaneamente em um aparelho circular que coleta e gera imagens tridimensionais. Após a aquisição, a imagem PET ou SPECT permite avaliar, por meio da distribuição ou quantificação do radiofármaco, a atividade metabólica ou função de um determinado órgão ou sistema (GUTFILEN, VALENTINI, 2014).

Algumas aplicações dos radiofármacos no diagnóstico por imagem

Cintilografia Cardíaca

A cintilografia cardíaca é uma das técnicas de imagem mais utilizadas no âmbito da cardiologia, visto que é capaz de avaliar de maneira efetiva e não-invasiva a



Figura 1: Gama-câmara SPECT. O equipamento é composto de duas cabeças onde se encontram o cristal de iodeto de sódio responsável pela identificação da radiação gama emitida pelo radiofármaco administrado ao paciente. Para melhor desempenho da técnica o paciente é posicionado em decúbito dorsal e as cabeças do aparelho são posicionadas o mais próximo possível da fonte da radiação, ou seja, do próprio paciente. Fonte: Serviço de Medicina Nuclear - Hospital das Clínicas/UFMG.

perfusão sanguínea e detectar a presença de doença arterial coronariana (BOCCIA et al., 2015). Além de caracterizar um processo já presente, a técnica é também capaz de prever o risco do paciente de desenvolver doença cardiovascular. Sendo assim, as decisões terapêuticas são mais eficientes, bem como as propostas de manejo. Tais decisões terapêuticas podem variar desde uma intervenção farmacológica até uma cirurgia para restaurar o fluxo sanguíneo. Considerando seu alto valor diagnóstico, tornou-se um dos métodos não-invasivos mais utilizados na cardiologia (SABHARWAL, LAHIRI, 2003; NOTHI, LOW, 2011; BOCCIA et al., 2015).

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo, sendo responsáveis por mais de 30% do número total de mortes, das quais predominam a doença arterial coronariana (SIQUEIRA et al., 2016; SZUNERITS et al., 2019). Considerando sua alta prevalência, o exame de cintilografia cardíaca para avaliação da perfusão do



Figura 2: Câmara PET. O equipamento se difere do SPECT por ser um detector circular que permite a captação simultânea das duas radiações gama emitidas através da reação de aniquilação do pósitron com os elétrons do organismo. Fonte: Centro de Imagem Molecular - Faculdade de Medicina/UFMG.

miocárdio tornou-se um dos exames de imagem mais realizados em medicina nuclear (BOCCIA et al., 2015). As doenças arteriais coronarianas são ocasionadas pelo bloqueio das artérias coronárias, principalmente pela doença aterosclerótica, afetando diretamente o fluxo sanguíneo e oxigenação do músculo cardíaco (SIQUEIRA et al., 2016). O exame cintilográfico é realizado em 2 etapas: 1- etapa de repouso e 2- etapa de esforço, que pode ser físico ou farmacológico, com a utilização de agentes vasodilatadores (ANAGNOSTOPOULOS et al., 2012). A cintilografia cardíaca conta com uma série de dados adquiridos de imagens multiplanares, que permitem a visualização do coração em vários planos e cortes (HUNG, 2013).

Atualmente, o radiofármaco mais utilizado na clínica é o 2-metoxi-isobutil-isonitrila (MIBI ou SESTAMIBI). Quando administrado, pela via intravenosa, o Sestamibi é captado pelos miócitos e distribuído de acordo com o potencial elétrico transmembrana, depositando-se nas mitocôndrias, de acordo com

Tabela 1: Principais radiofármacos empregados na cintilografia óssea e cardíaca e colóides utilizados na linfocintilografia.

Radiofármaco /Coloide	Principais Indicações	Via de administração	Dose recomendada
²⁰¹ Tl	Cintilografia de perfusão miocárdica, imagem das paratireóides e imagem tumoral	Intravenosa (i. v.)	<ul style="list-style-type: none"> Cintilografia de perfusão miocárdica: 74 - 148 MBq (2 - 4 mCi) Imagem das paratireóides: 80 MBq (2 mCi) Imagem tumoral: 111 MBq (3 mCi)
^{99m} Tc-MIBI	Cintilografia de perfusão miocárdica, Cintilografia da mama, Cintilografia das paratireóides	Intravenosa (i. v.)	<ul style="list-style-type: none"> Cintilografia de perfusão miocárdica: *400 - 500 MBq (11 - 14 mCi)/ **600 - 900 MBq (16 - 25 mCi) Cintilografia de mama: 7740 - 1100 MBq (20 - 30 mCi) Cintilografia das paratireóides: 200 - 740 MBq (5 - 20 mCi)
^{99m} Tc-MDP	Cintilografia óssea	Intravenosa (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"> 300-1.110MBq (8 - 30) mCi
^{99m} Tc-DPD	Cintilografia óssea, Amiloidose cardíaca	Intravenosa (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"> 300-1.110 MBq (8 - 30) mCi Amiloidose cardíaca 740MBq (20 mCi)
^{99m} Tc-HDP	Cintilografia óssea.	Intravenosa (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"> 300-1.110 MBq (8 - 30) mCi
^{99m} Tc-dextrana-500	Linfocintilografia	Intradérmica (i.d.)	<ul style="list-style-type: none"> Membros: 20-37 MBq (0,5-1 mCi) por membro SNL: 5-20 MBq (0,1-0,5 mCi) podendo chegar até 74 MBq (2 mCi)
^{99m} Tc-dextrana-70	Linfocintilografia	Intradérmica (i.d.)	<ul style="list-style-type: none"> Membros: 20-37 MBq (0,5-1 mCi) por membro SNL: 5-20 MBq (0,1-0,5 mCi) podendo chegar até 74 MBq (2 mCi)
^{99m} Tc-fluoreto estano ou ^{99m} Tc-estanho coloidal	Linfocintilografia (i.d.), Cintilografia gástrica (oral) e Imagem do sistema reticuloendotelial (fígado, baço e medula óssea) (i.v.)	Intradérmica (i.d.), Intravenosa (i.v.) e Oral	<ul style="list-style-type: none"> Linfocintilografia: 5-37 MBq (0,1-1 mCi) i.d. Cintilografia gástrica: 18,5-37 MBq (0,5-1 mCi) oral Cintilografia reticuloendotelial: 150-200 MBq (4-6 mCi) i.v.
^{99m} Tc-enxofre coloidal	Linfocintilografia (i.d.), Cintilografia gástrica (oral) e Imagem do sistema reticuloendotelial (fígado, baço e medula óssea) (i.v.)	Intradérmica (i.d.), Intravenosa (i.v.) e Oral	<ul style="list-style-type: none"> Linfocintilografia: 5-37 MBq (0,1-1 mCi) i.d. Cintilografia gástrica: 18,5-37 MBq (0,5-1 mCi) oral Cintilografia reticuloendotelial: 150-200 MBq (4-6 mCi) i.v.

²⁰¹Tl: Cloreto de Tálcio-201; ^{99m}Tc: Tecnécio-99 metaestável; MIBI: 2-metoxi-isobutil-isonitrila; MDP: Metileno difosfonato; DPD: 2,3-dicarboxipropano-1,1-difosfonato; HDP: Hidroxietilenodifosfonato.

* Protocolo de 1 dia. ** Protocolo de 2 dias

o fluxo sanguíneo da região (BOCCIA et al., 2015). A dose de radiofármaco injetada no paciente varia de acordo com o peso do mesmo e com o fluxo do exame, visto que as etapas de repouso e estresse podem ser realizadas no mesmo dia ou em dias distintos (Tabela 1). Na ausência de processo aterosclerótico, a captação do radiofármaco ocorre de maneira homogênea comparando-se a condição de esforço, predominantemente no miocárdio ventricular esquerdo (Figura 3). Essas imagens são comparadas com a captação, na mesma região, em repouso através de um sistema de cores, que permite uma avaliação qualitativa e quantitativa da perfusão (MOREIRA et al., 2015). Por outro lado, quando o paciente apresenta região isquêmica observa-se diferença na captação do radiofármaco entre as duas situações esforço e repouso (Figura 3). Em adição, no caso de infarto, a região acometida não apresenta captação do radiofármaco $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, em

função da injúria do local com ausência de atividade metabólica. Cumpre ressaltar que, a cintilografia cardíaca ao contrário do cateterismo não identifica o ramo coronariano comprometido e sim a região do tecido cardíaco. Entretanto, muitas vezes o paciente realizando a cintilografia cardíaca e apresentando resultado normal não necessita realizar o cateterismo, que é uma técnica invasiva, com maior custo e muitas vezes requer internação em hospital.

Cintilografia óssea

O sistema esquelético é altamente dinâmico e metabolicamente ativo. Estruturalmente, ele é composto por cristais inorgânicos de hidroxiapatita de cálcio ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), por uma matriz orgânica de colágeno e por vasos sanguíneos que formam um sistema em constante renovação (TURPIN, LAMBERT, 2001). A osteogênese e a reabsorção ocorrem continuamente proporcionando ao esqueleto constantemente reparações de microlesões ou alterações da forma óssea em resposta às demandas estruturais e mecânicas, ocorrendo uma sequência ordenada de fixação celular, reabsorção, proliferação e síntese de matriz óssea (KUMAR et al., 2015). Tais processos fisiológicos podem ser visualizados com uma variedade de radiotraçadores que se distribuem em áreas de neoformação óssea (ZIESSMAN et al., 2015).

A cintilografia óssea é um procedimento extremamente sensível para avaliar uma variedade de distúrbios esqueléticos, sendo um dos importantes pilares da prática da medicina nuclear (GOVAERT, GLAUDEMANS, 2016). As principais indicações para os exames são triagem de pacientes com malignidade, trauma, problemas ortopédicos, lesões esportivas, doenças endócrinas e reumatológicas (BIERSACK, FREEMAN, 2007; SCHIEPERS, BAERT, 2006). A principal vantagem da técnica é o diagnóstico precoce da doença, antes mesmo de alterações anatômicas ou de sinais clínicos (SAHA et al., 2013).

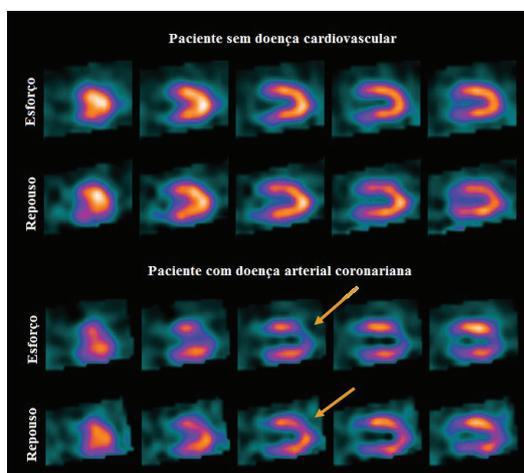


Figura 3: Imagens de SPECT do fluxo miocárdico durante as fases de esforço e repouso em um paciente normal e outro com doença arterial coronariana. A captação do radiofármaco no miocárdio é mostrada, da esquerda para a direita, por meio dos diferentes cortes adquiridos. As cores quentes (amarelo, laranja, vermelho e rosa) representam fluxo sanguíneo normal, ao passo de que as cores frias (azul e verde-água) indicam diminuição do fluxo sanguíneo. As áreas indicadas pelas setas amarelas representam porções com fluxo sanguíneo reduzido, indicando a presença de doença arterial coronariana.



O primeiro agente ósseo marcado com ^{99m}Tc foi o ^{99m}Tc -polifosfato descrito por SUBRAMANIAN e McAFEE em 1971. A partir de então os radiofármacos do grupo dos polifosfatos revolucionaram o campo da imagem óssea nuclear desde a sua introdução. Os polifosfatos passaram por modificações devido à degradação enzimática *in vivo* e foram substituídos por fosfonatos que não são degradados enzimaticamente. Particularmente, o ^{99m}Tc -metileno difosfonato (MDP) é o radiofármaco mais utilizado para o diagnóstico de doenças ósseas na prática clínica, junto com outras moléculas como hidroxietilenodifosfonato (HDP) e 2,3-dicarboxipropano-1,1-difosfonato (DPD) (Tabela 1).

Os radiofármacos ideais para a cintilografia óssea devem apresentar valor acessível, estabilidade, baixa captação em partes moles, rápida e alta captação óssea, além de possuir características favoráveis de imagem e dosimetria. Tais quesitos são encontrados nos fosfonatos, uma vez que nos primeiros 30 minutos iniciais após a injeção intravenosa, tais radiofármacos deixam a corrente sanguínea, se acumulam no espaço perivascular e rapidamente se dirigem aos ossos. Quatro horas após a injeção intravenosa, cerca de 50 a 60% da quantidade injetada é fixada no esqueleto, a fração não ligada (34%) é excretada na urina e apenas 6% permanecem na circulação, visto que a depuração plasmática é biexponencial em função da captação do esqueleto e da eliminação urinária (TURPIN et al., 2001). Os fosfonatos radiomarcados injetados adsorvem à superfície dos cristais de hidroxiapatita proporcionalmente à quantidade de fluxo sanguíneo para região, mas a captação é primariamente controlada pela quantidade de atividade osteogênica, sendo muito mais alta nas áreas de formação óssea ativa ou reparo em comparação com o osso sem alterações metabólicas (MCCREADY et al., 2016).

A modalidade de cintilografia óssea trifásica é realizada na prática clínica que consiste em três etapas de aquisição das imagens. (i) fase perfusão, realizada dinamicamente, na região de interesse,

durante os primeiros 2 minutos após a administração do radiofármaco; (ii) fase equilíbrio é realizada de 2 a 5 minutos após a injeção, na qual as imagens são obtidas para a mesma região e áreas de interesse da anterior; (iii) fase estática, representa a incorporação do radiofármaco na matriz óssea e é geralmente realizada 3 horas após a administração (Figura 4A) (GOVAERT, GLAUDEMANS, 2016).

A avaliação da doença metastática óssea constitui o uso mais comum da cintilografia óssea (Figura 4B). O osso é o terceiro local mais frequente de metástase, atrás do pulmão e do fígado. O câncer de próstata e de mama é responsável pela maioria das metástases esqueléticas (até 70%), sendo que as metástases ósseas se distribuem para a medula vermelha, que é encontrada no esqueleto axial e nas partes proximais dos úmeros e fêmures em adultos (MACEDO et al., 2016). A cintilografia óssea possui uma sensibilidade de 95%, mas essa sensibilidade depende de vários fatores, como o tipo tumoral. As regiões osteoblásticas são facilmente observadas com áreas de aumento da atividade. A sensibilidade também é mais alta para o câncer de próstata, devido ao seu caráter osteoblástica. A detecção de metástases do câncer de mama e pulmonar também é muito alta, embora esses tumores sejam mais mistos no seu padrão de lesão (ZIESSMAN et al., 2015). No caso dos tumores ósseos primários, como o osteosarcoma (Figura 4C) e o condrosarcoma, apresentam uma captação ávida dos radiofármacos com tropismo ósseo (ELGAZZAR, 2006).

Linfocintilografia

A linfocintilografia refere-se à imagem planar ou tomográfica dos distritos linfáticos com auxílio de um radioisótopo (YOSHIDA et al., 2016). Uma das aplicações mais bem sucedidas na clínica médica trata-se da identificação e localização dos nódulos linfáticos sentinelas (NLS), os quais são associados a tumores de mama, pele, cabeça e pescoço. A metástase desses tumores emprega a via linfática

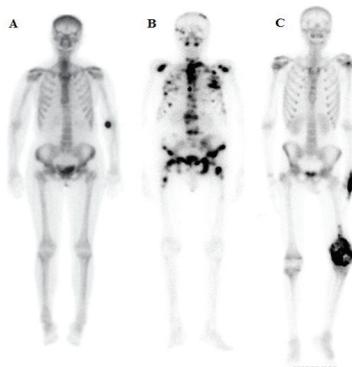


Figura 4: Imagem SPECT de cintilografia óssea do corpo inteiro com ^{99m}Tc -MDP. A) Paciente com cintilografia normal. Algumas áreas de aumento da captação são normalmente observadas no adulto, incluindo a atividade nas articulações. Observa-se pequena concentração do radiofármaco na fossa antecubital esquerda (sítio de injeção). B) Cintilografia óssea de paciente com câncer de próstata apresentando doença metastática com numerosos focos de aumento de atividade, mais evidentes no esqueleto axial, são típicas de metástases ósseas. C) Paciente com osteosarcoma na região do joelho esquerdo.

como rota preferencial para disseminação, sendo que geralmente os nódulos regionais que recebem diretamente a drenagem linfática a partir dos tumores primários, conhecidos como NLS, são os primeiros e mais frequentemente afetados (MONCAYO et al., 2015; WHITMAN et al., 2019). Assim sendo, caso o NLS apresenta-se negativo para a presença de células malignas existem grandes probabilidades de que a rede linfática em questão não esteja comprometida, removendo assim a necessidade de uma linfadenectomia completa (STADLER et al., 2019). Nessa direção, estudos têm mostrado que a remoção dos NLS esta diretamente relacionada a uma redução da morbidade se comparada à linfadenectomia completa, destacando assim a importância do diagnóstico radiológico nesse contexto (KESHTGAR, ELL, 2002; STADLER et al., 2019).

Em 1993 os médicos Alex e Krag introduziram pela primeira vez o uso de radionuclídeos γ -emissores para o direcionamento durante a biopsia de NLS

em pacientes com câncer de mama (Krag et al., 1993). Desde então, o uso da linfocintilografia tem se tornado a opção mais segura e eficaz na identificação e mapeamento dessas estruturas, especialmente em pacientes portadores de câncer de mama (MONCAYO et al., 2015). O princípio do método de diagnóstico usando radiofármacos é baseado na cinética de captação alterada que os NLS apresentam quando afetados por células malignas. Nesse caso, após a injeção do radiofármaco próximo a lesão cancerosa, esse é drenado pelos vasos linfáticos e fagocitados por células imunes localizadas nos NLS que tendem a acumular esses agentes. Seguido o tempo para a biodistribuição do composto, o nódulo pode ser prontamente localizado a partir da radiação γ emitida pelo radiotraçador empregado, a qual pode ser captada em uma imagem cintilográfica na gama-câmara ou localizada através do uso de gama-probes (KRYNYCKYI et al., 2004; WILHELM et al., 1999).

As características químicas do ^{99m}Tc torna-o o radionuclídeo mais empregado na pesquisa de NLS (MONCAYO et al., 2015). Esse traçador é normalmente incorporado a radiofármacos de natureza coloidal (partículas entre 3 e 5.000 nm) como o ^{99m}Tc -fitato, ^{99m}Tc -dextransa-500, ^{99m}Tc -dextransa-70, ^{99m}Tc -fluoreto estano, ^{99m}Tc -enxofre coloidal e ^{99m}Tc -tilmanocept (Tabela 1) (KIM, ZUKOTYNSKI, 2017). Esses compostos, devido a sua natureza coloidal, penetram no sistema linfático seguido à administração subcutânea e são prontamente captados por meio da fagocitose nos nódulos linfáticos (KIM, ZUKOTYNSKI, 2017; YOSHIDA et al., 2016). O protocolo da linfocintilografia é composto por três etapas básicas: (i) Preparo do paciente; (ii) Administração do radiofármaco; e (iii) Identificação da radiação gama (KRYNYCKYI et al., 2004; YOSHIDA et al., 2016). No caso de pacientes com câncer de mama, o radiofármaco pode ser aplicado superficialmente (subdermal, periareolar, ou subareolar) para a pesquisa de NLS axilares ou de maneira profunda



(peritumoral, perilesional ou parenquimal) para identificar NLS extra-axilares (KRYNYCKYI et al., 2004; YOSHIDA et al., 2016).

Os NLS podem ser visualizados com nitidez seguida à aquisição da imagem SPECT (Figura 5). As imagens adquiridas indicam não só a presença, como a localização e intensidade de captação dos NLS, entretanto elas carecem de informações anatômicas (YOSHIDA et al., 2016). Para vencer essa limitação, após a visualização dos NLS comprometidos com células malignas, o médico nuclear pode optar pela utilização de gama-probes (aparelho portátil composto de sonda de detecção e sistema de registro digital da radiação gama) para definir a topografia dos linfonodos afetados durante a cirurgia de remoção (KRYNYCKYI et al., 2004; SURASI et al., 2015). Em adição, a utilização de técnicas híbridas como a cintilografia acoplada à tomografia computadorizada (SPECT/CT) pode ser

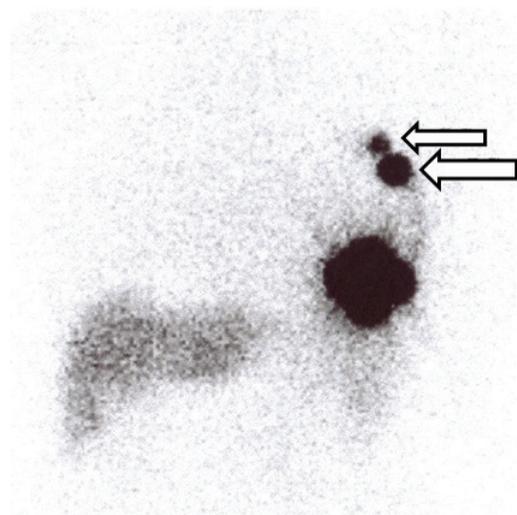


Figura 5: Linfocintilografia por SPECT com ^{99m}Tc -estanho coloidal mostrando a presença de dois NLS (setas brancas).

empregada como solução à ausência dos detalhes anatômicos associados à cintilografia. Além disso, as técnicas híbridas permitem a identificação de outros sítios de drenagem associados aos NLS não visualizadas na imagem planar convencional (MCGREGOR et al., 2019).

A linfocintilografia para localização de NLS no câncer de mama é indicado somente para casos precoce (estágio I e II), com tumor de até 3 cm e sem a presença de metástase nos nódulos linfáticos perceptíveis clinicamente (MARIANI et al., 2014). Quanto à segurança do exame, as doses de radiação para o paciente são muito pequenas e bem abaixo dos limites estipulados pelas comissões internacionais de proteção radiológica (BUSCOMBE et al., 2007; GIAMMARILE et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A radiofarmácia e a medicina nuclear têm grande importância na investigação precoce de inúmeras condições clínicas, como em doenças cardíacas, ósseas e no diagnóstico do câncer e a sua disseminação pelo sistema linfático. Existe ainda espaço para o desenvolvimento e produção de novos radiofármacos. Além das aplicações mencionadas neste artigo, o uso de radiofármacos contempla outras áreas como a oncologia, nefrologia, pneumologia, etc. No caso específico da oncologia, o diagnóstico precoce torna-se de fundamental importância para a eficácia do tratamento, minimizando custos e contribuindo para melhor qualidade de vida do paciente, aumentando consideravelmente a expectativa de vida e por que não dizer de cura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANAGOSTOPOULOS, C.; NEILL, J.; REYES, E.; PRVULOVICH, E. Myocardial perfusion scintigraphy: technical innovations and evolving clinical applications. *Heart*. 98: 353-359, 2012.
- BOCCIA, D.; MASTROCOLA, L.; LOPES, R.; ALVES, F.P.; CESTARI, P. Radiofármacos em Cardiologia Nuclear. *Revista do DERC*. 21: 52-53, 2015.
- BUSCOMBE, J.; PAGANELLI, G.; BURAK, Z.E.; WADDINGTON, W.; MAUBLANT, J.; PRATS, E.; PALMEDO, H.; SCHILLACI, O.; MAFFIOLI, L.; LASSMANN, M.; CHIESA, C.; BOMBARDIERI, E.; CHITI, A.; European Association of Nuclear Medicine Oncology Committee and Dosimetry Committee. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur. J. Nucl.*



Med. Mol. Imaging. 34: 2154-2159, 2007.

DILWORTH, J.R.; PARROT, S.J. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. Chem. Soc. Rev.27: 43-55, 1998.

ELGAZZAR, A. The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. New York: Springer, 2006.

ESPOSITO, J.; BETTONI, D.; BOSCHI, A.; CALDEROLLA, M.; CISTERNINO, S.; FIORENTINI, G.; KEPPEL, G.; MARTINI, P.; MAGGIORE, M.; MOU, L.; PASQUALI, M.; PRANOVI, L.; PUPILLO, G.; ALVAREZ, C. R.; SARCHIAPONE, L.; SCIACCA, G.; SKLIAROVA, H.; FAVARON, P.; LOMBARDI, A.; ANTONINI, P.; DUATTI, A. LARAMED: A Laboratory for Radioisotopes of Medical Interest. Molecules. 24: 20-26, 2018.

EUROPEAN PHARMACOPEIA. 9 ed., Strasbourg: EDQM, 2017.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

FARZIN, L.; SHAMSIPUR, M.; MOASSESI, M. E.; SHEIBANI, S. Clinical aspects of radiolabeled aptamers in diagnostic nuclear medicine: A new class of targeted radiopharmaceuticals. Bioorg. Med. Chem. 18: 31712-31717, 2018.

GRAHAM, L.S.; KEREIAKES, J.G.; HARRIS, C.; COHEN, M.B. Nuclear medicine from Becquerel to the present. Radiographics. 9: 1189-1202, 1989.

HUNG, G. U. Diagnosing CAD: additional markers from myocardial perfusion SPECT. J. Biomed. Res. 27: 467-477, 2013.

GIAMMARILE, F.; ALAZRAKI, N.; AARSVOLD, J.N.; AUDISIO, R.A.; GLASS, E.; GRANT, S.F.; KUNIKOWSKA, J.; LEIDENIUS, M.; MONCAYO, V.M.; UREN, R.F.; OYEN, W.J.G.; VALDÉS-OLMOS, R.A.; VIDAL-SICART, S. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 40: 1932-1947, 2013.

GOVAERT, G.A.M.; GLAUDEMANS, A.W.J.M. Nuclear medicine imaging of posttraumatic osteomyelitis. Eur. J. Trauma Emerg. Surg. 42: 397-410, 2016.

GUTFILEN, B.; VALENTINI, G. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine: recent developments for SPECT and PET studies. Biomed. Res. Int. 2014:426892, 2014.

KESHTGAR, M.R.S.; ELL, P.J. Clinical role of sentinel-lymph-node biopsy in breast cancer. Lancet Oncol. 3: 105-110, 2002.

KIM, C.K.; ZUKOTYNSKI, K.A. Desirable Properties of Radiopharmaceuticals for Sentinel Node Mapping in

Patients With Breast Cancer Given the Paradigm Shift in Patient Management. Clin. Nucl. Med. 42: 275-279, 2017.

KLEYNHANS, J.; GROBLER, A.F.; EBENHAN, T.; SATHEKGE, M.M.; ZEEVAART, J.R. Radiopharmaceutical enhancement by drug delivery systems: A review. J. Control. Release. 287:177-193, 2018.

KRAG, D.N.; WEAVER, D.L.; ALEX, J.C.; FAIRBANK, J.T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 2:335-9, 1993.

KRYNYCKYI, B.R.; KIM, C.K.; GOYENECHEA, M.R.; CHAN, P.T.; ZHANG, Z.-Y.; MACHAC, J. Clinical Breast Lymphoscintigraphy: Optimal Techniques for Performing Studies, Image Atlas, and Analysis of Images. Radiographics. 24:121-139, 2004.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; ASTER, J.C. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. New York: Elsevier Health Sciences, 2014.

LASSMANN, M.; TREVES, S.T. Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 41:1036-1041, 2014.

LEVER, S.Z.; LEVER, J.R. Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine. J. Nucl. Med. 50: 831-831, 2009.

MARIANI, G.; MANCA, G.; ORSINI, F.; VIDAL-SICART, F.; OLMOS, R.A.V. Atlas of Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Mapping. Londres: Springer, 2014.

MCCREADY, R.; GNANASEGARAN, G.; BOMANJI, J.B. (eds.). A History of Radionuclide Studies in the UK: 50th Anniversary of the British Nuclear Medicine Society. Cham (CH): Springer, 2016.

MACEDO, F.; LADEIRA, K.; PINHO, F.; SARAIVA, N.; BONITO, N.; PINTO, L.; GONÇALVES, F. Bone metastases: an overview. Oncology Rev. 11(1), 2017.

MCGREGOR, A.; KIM, S.; NORWICH-CAVANAUGH, A.; SUN, A.H.; ABBATE, D.S.; HSIA, H.C.; NARAYAN, D. Clinical Value of Single-photon Emission Computed Tomography Combined With Computed Tomography for Sentinel Lymph Node Identification in Melanoma. Ann. Plast. Surg. 82: S192-S194, 2019.

MONCAYO, V.M.; AARSVOLD, J.N.; ALAZRAKI, N.P. Lymphoscintigraphy and Sentinel Nodes. J. Nucl. Med. 56: 901-907, 2015.



- MOREIRA, M.C.V.; MONTENEGRO, S.T.; PAOLA, A.A.V. Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Manole: São Paulo, 2015.
- NOTGHI, A.; LOW, C. S. Myocardial perfusion scintigraphy: past, present and future. *J. Radiology*. 84: 229-236, 2011.
- OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Braz. J. Pharm. Sci.* 42: 2-8, 2006.
- RADVANYI, P.; VILLAIN, J. The discovery of radioactivity. *Comptes. Rendus. Physique*. 18: 544-550, 2017.
- SABHARWAL, N. K.; LAHIRI, A. Role of myocardial perfusion imaging for risk stratification in suspected or known coronary artery disease. *Heart*. 89: 1291-1297, 2003.
- SAHA, S.; BURKE, C.; DESAI, A.; VIJAYANATHAN, S.; GNANASEGARAN, G. SPECT-CT applications in musculoskeletal radiology. *Br. J. Radiol.* 86:20120519, 2013.
- SCHIEPERS, C.; BAERT, A.L. *Diagnostic Nuclear Medicine*. Heidelberg: Springer Berlin, 2013.
- SEIDLIN, S.M.; MARINELLI, L.D.; OSHRY, E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *JAMA*. 132:838-847, 1946.
- SIQUEIRA, F.P.R.; MESQUITA, C.T.; SANTOS, A.A.S.M.D.; NACIF, M.S. Relação entre o Escore de Cálcio e a Cintilografia Miocárdica no Diagnóstico da Doença Coronariana. *Arq. Bras. Cardiol.* 107: 365-374, 2019.
- SUBRAMANIAN, G.; MCAFEE, J.G. A New Complex of ^{99m}Tc for Skeletal Imaging. *Radiology*. 99: 192-196, 1971.
- STADLER, R.; LEITER, U.; GARBE, C. Lack of survival benefit in sentinel lymph node-positive melanoma with immediate complete lymphadenectomy - a review. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 17: 7-13, 2019.
- SURASI, D.S.; O'MALLEY, J.; BHAMBHVANI, P. ^{99m}Tc-Tilmanocept: A Novel Molecular Agent for Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Localization. *J. Nucl. Med. Technol.* 43: 87-91, 2015.
- SZUNERITS, S.; MISHYN, V.; GRABOWSKA, I.; BOUKHERROUB, R. Electrochemical cardiovascular platforms: Current state of the art and beyond. *Biosens. Bioelectron.* 131: 287-298, 2019.
- TURPIN, S.; LAMBERT, R. Role of scintigraphy in musculoskeletal and spinal infections. *Radio. Clin. North Am.* 39: 169-189, 2001.
- THOM, A.F.; SMANIO, P.E. *Medicina Nuclear em Cardiologia: da Metodologia à Clínica (1ª ed.)*, Atheneu, 2007.
- WHITMAN, G.; ALHALAWANI, R.; KARBASIAN, N.; KRISHNAMURTHY, R. Sentinel Lymph Node Evaluation: What the Radiologist Needs to Know. *Diagnostics (Basel)*. 17: 1-9; 2019.
- WILHELM, A.J.; MIJNHOUT, G.S.; FRANSEN, E.J. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection - an overview. *Eur. J. Nucl. Med.* 26: 36-42, 1999.
- YOSHIDA, R.Y.; KARIYA, S.; HA-KAWA, S.; TANIGAWA, N. Lymphoscintigraphy for Imaging of the Lymphatic Flow Disorders. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 19: 273-276, 2016.
- ZIESSMAN, H.; O'Malley, J.P.; Thrall, J.H.; Fahey, F.H. *Medicina Nuclear (4a. ed.)*, Elsevier Editora Ltda, Rio de Janeiro, 2015.

O uso de curcumina e do resveratrol no tratamento da Doença de Alzheimer: evidências científicas

The use of curcumin and resveratrol in the treatment of Alzheimer's disease: scientific evidence

SANTOS, G.A.A.^{1,3*}; PARDI, P.C.²; AGUIAR, E.E.G.¹

¹ Centro Universitário do SENAC, Departamento de Pós-Graduação em Farmácia Clínica e Hospitalar, Unidade Tiradentes - São Paulo/SP, Brasil

² Faculdade Anhanguera de Guarulhos - Guarulhos/SP, Brasil

³ Faculdade de Medicina, USP Ribeirão Preto, Departamento de Anatomia e Cirurgia - Ribeirão Preto/SP, Brasil

Autor correspondente: *Gustavo Alves Andrade dos Santos
Telefone: +55 (11) 3336-2085 | E-mail: gustavo.santos@sp.senac.br

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.1.2-9>

Recebido em 11/01/2019; Aceito em 03/04/2019

Resumo

A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa que causa declínio cognitivo e representa a maior prevalência dos casos de demência, principalmente em idosos. Caracteriza-se por um distúrbio progressivo da memória, afetando inicialmente a memória de curto prazo e com o passar dos anos evoluindo para a memória de longo prazo. Nos últimos anos muitos fármacos têm sido avaliados para a prevenção e o tratamento desta demência. Nosso trabalho buscou identificar por meio de revisão da literatura novas e prováveis alternativas terapêuticas para o tratamento da Doença de Alzheimer, com ênfase no Resveratrol e na Curcumina, duas substâncias de origem natural. Após pesquisa realizada nas principais bases de dados, foi possível identificar diversos estudos que demonstram as ações anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras das duas substâncias, com efeito sobre doenças neurodegenerativas, em específico a Doença de Alzheimer. A pesquisa indica a possível viabilidade da eficácia da Curcumina e do Resveratrol como tratamento adjuvante para reduzir a progressão da doença e proporcionar maior qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Curcumina, Resveratrol.

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that causes cognitive decline and represents the highest prevalence of dementia, especially in the elderly. It is characterized by a progressive memory disorder, initially affecting short-term memory and over the years evolving into long-term memory. In recent years many drugs have been evaluated for the prevention and treatment of this dementia. Our work aimed to identify by means of literature review new and probable therapeutic alternatives for the treatment of Alzheimer's Disease, with emphasis on Resveratrol and Curcumin, two substances of natural origin. After research carried out in the main databases, it was possible to identify several studies that demonstrate the anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective actions of both substances, with effect on neurodegenerative diseases, specifically Alzheimer's Disease. The research indicates the possible viability of the efficacy of Curcumin and Resveratrol as an adjuvant treatment to reduce the progression of the disease and provide a better quality of life for patients.

Keywords: Alzheimer's disease, curcumin, resveratrol.



INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia que causa declínio cognitivo e representa mais da metade dos casos de demência, principalmente em idosos. Atinge aproximadamente 10% dos idosos com idade superior a 65 anos e 40% dos idosos a partir dos 80 anos de idade. Caracteriza-se por um distúrbio progressivo da memória, afetando os processos de aquisição de novas informações até que não haja mais possibilidade de aprendizagem. A progressão da doença torna o indivíduo incapaz de desempenhar atividades da vida diária e de cuidar de si mesmo, passando a depender de outras pessoas. Com o avanço da doença, há perda significativa da linguagem, diminuição da capacidade de desempenhar tarefas e de recordar nomes de pessoas e objetos. Em 75% dos casos ocorre também alterações psíquicas e comportamentais como psicose, alterações de humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade (SERENIKI, VITAL, 2008).

A causa da DA ainda é desconhecida, mas atualmente estima-se que o principal fator seja o envelhecimento, sendo que alguns outros fatores também podem ser considerados de risco para o desenvolvimento da doença, como traumatismos cerebrais e baixa atividade física e intelectual. Na DA ocorre o acúmulo de proteína beta-amiloide responsável pela formação de placas senis e hiperfosforilação da proteína tau, que forma emaranhados neurofibrilares que se acumulam no hipocampo e córtex entorrinal, potencializando a falta de comunicação entre os neurônios e aumentando muito a velocidade de morte celular, o que causa degeneração celular e declínio cognitivo (ISAEV et al., 2015).

Há vários mecanismos já descritos, como possíveis causas da DA como: fatores genéticos, epigenéticos, metabólicos, reações inflamatórias, cascata patogênica mitocondrial, estresse oxidativo, proteínas plasmáticas e cerebrais e fatores neurotróficos

derivados do cérebro (CAVALCANTI, ENGELHARDT, 2012).

O diagnóstico da DA só é possível por exame neuropatológico, onde se identifica as placas senis e os emaranhados neurofibrilares do tecido cerebral com alterações histopatológicas, como perda neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degenerações sinápticas intensas, que só podem ser observadas após a morte do paciente. Em vida ainda não é possível um diagnóstico preciso, mas pode ser estabelecido por exames clínicos que testam a capacidade mental do indivíduo, sendo a presença de comprometimento da memória um sinal essencial para o diagnóstico provável da DA. Alguns critérios necessários para o diagnóstico da DA por exame clínico inclui Mini-Exame do Estado Mental ou similar, avaliação neuropsicológica, Déficit em uma ou mais áreas da cognição, piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas, início dos sintomas em indivíduos entre 40 e 90 anos de idade e ausência de outras doenças que poderiam provocar déficit progressivo da memória e cognição. Também pode-se observar por exames de ressonância magnética o encolhimento em regiões envolvidas na memória e aprendizagem, a diminuição de absorção de glicose, aumento da absorção de radioligantes para detectar anomalias nos depósitos de proteínas amiloides e baixas concentrações de A β e aumento da proteína tau no líquido cefalorraquidiano (MOLARI, 2011).

Durante décadas, estudiosos ao redor do mundo têm tentado descobrir um tratamento farmacológico eficaz para tratar os sintomas, diminuir a progressão e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos portadores da DA, mas têm tido resultados limitados. Até o momento foram descobertos alguns medicamentos que interagem com as funções colinérgicas da doença, deixando-se de lado outras vias importantes na sua evolução, e com isso, sendo ainda necessário a continuidade dos estudos, a fim de se verificar a possibilidade de desenvolver



medicamentos que interfiram em outros mecanismos da doença. Sendo assim, acredita-se que os diversos compostos naturais extraídos e isolados de fontes vegetais podem vir a constituir futuramente uma nova linha de tratamento (VILLAFLORES et al., 2012).

Atualmente a DA afeta milhões de pessoas e é considerada a maior causa de demência no mundo. Acredita-se que menos de 2,5% são causas hereditárias e estima-se que até 2050, a doença terá acometido cerca de 80 milhões de pessoas (PARDI et al., 2017).

De acordo com a World Alzheimer Report as demências afetam cerca de 46 milhões de pessoas no mundo e estima-se que em 2050 seja de 131,5 milhões. A mais comum é a DA que contribui com aproximadamente 60% a 70% dos casos (MAZZANTI, GIACOMO, 2016).

Na literatura estão descritas algumas substâncias naturais para o tratamento de doenças degenerativas, que acometem boa parte dos idosos em todo mundo. Dentre elas, há diversos trabalhos que estudam o uso da curcumina e do resveratrol para o tratamento da DA.

Sendo assim, a curcumina e o resveratrol têm demonstrado atividades farmacológicas importantes, uma com ação anti-inflamatória, cicatrizante, antimicrobiana, dentre outras, assim como atividades contra várias doenças degenerativas e outra com ação preventiva contra doenças cardiovasculares, assim como estima-se a possibilidade de seu uso ser essencial na proteção neuronal e em outras circunstâncias que podem estar presentes no desenvolvimento da DA respectivamente (VILLAFLORES et al., 2012).

Nosso trabalho busca identificar novas perspectivas para o tratamento da DA e avaliar a possibilidade do uso da curcumina e do resveratrol como alternativa farmacológica para esta demência por meio de estudo de revisão bibliográfica.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão da literatura iniciado em junho de 2017 e concluído em março de 2018. O estudo foi baseado por meio das seguintes bases de dados: Scielo, Pubmed, banco de dados da biblioteca virtual do SENAC, revistas acadêmicas e trabalhos publicados em outras instituições de ensino superior. Os critérios de inclusão utilizados foram: publicações contendo resultados terapêuticos da curcumina e do resveratrol nos últimos 12 anos, contendo a avaliação clínica destas substâncias. Foram excluídos os estudos de revisão, bem como pesquisas que tenham realizado estudo comparativo de curcumina e/ou resveratrol com outros fármacos de origem sintética. Os descritores utilizados foram: Doença de Alzheimer, Curcumina, Resveratrol, Farmácia Clínica.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A portaria 1298 de 11/2013 do Ministério da Saúde do Brasil aprova o protocolo clínico e dá diretrizes terapêuticas, considerando-se a necessária atualização de parâmetros e diretrizes nacionais para o tratamento e acompanhamento dos portadores da doença de Alzheimer. Tendo como base segura avaliação técnica do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde, determina que o conceito, tratamento, controle e avaliação deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios para o acesso assistencial, autorização e registros dos processos. Determina também que é obrigatória a ciência de toda evolução e tratamento ao paciente ou responsável legal, sobre os riscos e efeitos colaterais relacionados com o uso dos medicamentos. Defini também que os gestores tanto no âmbito estadual como no âmbito municipal do SUS, devem estruturar, definir e estabelecer diretrizes para o atendimento dos pacientes portadores da doença (BRASIL, 2013).

De acordo com a portaria 1298 de 11/2013 os esquemas de tratamento farmacológico sugeridos para o tratamento da DA são:

Classe terapêutica	Fármaco	Posologia
Inibidor da acetilcolinesterase	Donezepila	No início a dose recomendada é 5 mg/dia e pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4-6 semanas. Administrar a noite.
Inibidor da acetilcolinesterase e agonista nicotínico	Galantamina	No início a dose recomendada é de 8 mg/dia por 4 semanas. Na manutenção é de 16 mg/dia por no mínimo 12 meses. E a dose máxima é de 24 mg/dia. Administrar pela manhã.
Inibidor da acetilcolinesterase e butilcolinesterase.	Rivastigmina	No início a dose recomendada é 3 mg/dia podendo ser aumentada para 6 mg/dia após 2 semanas. A dose máxima é de 12 mg/dia. Administrar em 2 tomadas durante as refeições.
Antagonista de receptores tipo NMDA (N-metil-d-aspartato)	Memantina	No início a dose recomendada é de 5 mg/dia podendo ser aumentada para no máximo 20 mg/dia.

O tratamento medicamentoso da DA visa proporcionar ao paciente a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária, com um mínimo de efeitos adversos para melhoria e uma melhor qualidade de vida. A farmacoterapia da DA deve envolver os sinais e sintomas da doença, sendo recomendado não só o tratamento medicamentoso, mas também o acompanhamento multidisciplinar, envolvendo vários setores e profissionais de saúde (BRASIL, 2013).

CURCUMINA

A curcumina é uma substância extraída de uma planta denominada *Curcuma longa*, pertencente à família do gengibre, conhecida no Brasil como açafrão-da-terra, gengibre amarelo e açafrão-da-Índia; e é comumente utilizada na culinária como flavorizante, corante e conservante de alimentos (PERES et al., 2015).

Também conhecida pela sua estrutura química (C₂₁H₂₀O₆) que consiste em dois anéis de arilo contendo grupos OH ligados. É um composto polifenol de baixo peso molecular (368,37 g/mol) e por suas características tem possibilidade de ter propriedades neuroprotetoras, podendo proteger contra a apoptose induzida por apoptosina induzida por estresse oxidativo (ZHENG et al., 2015).

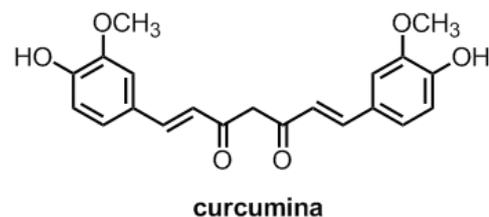


Figura 1. Estrutura química da curcumina.
Fonte: CHEMSPIDER, 2019.

Uso da curcumina

Tem sido utilizada na Índia por centenas de anos sendo conhecida na medicina tradicional por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidante, anticarcinogênica, hepatoprotetora, cardioprotetora, vasodilatadora e hipoglicemiante (MAZZANTI, GIACOMO, 2016).

Estudos realizados *in vitro* sugerem que nanopartículas PLGA encapsuladas com curcumina são capazes de destruir agregados amiloides, por sua propriedade antioxidante e não citotóxica, podendo ser usadas como um fármaco no tratamento da doença de Alzheimer. Embora seu mecanismo não seja conhecido, é um fato que a curcumina interrompe a agregação das fibras amiloides e auxilia

na desagregação das placas já existentes (MATHEW et al., 2012).

Estudo realizado in vivo demonstrou significativa importância na prevenção dos agregados amiloides e redução de 30% das placas senis já existentes em animais com tratamento de 7 dias, sendo de grande importância na elaboração de futuros fármacos (ALLOZA et al., 2007).

Também demonstrou ação neuroprotetora em animais com desordens neurodegenerativas como doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose múltipla, ou doenças degenerativas causadas pelo envelhecimento (STANKOWSKA et al., 2017).

Tem baixa biodisponibilidade e sua reduzida solubilidade em água reduz a taxa de absorção via oral e inviabiliza a administração via intravenosa, e a presença de sítios lábeis aos metabólitos faz com que sofra metabolismo de primeira passagem. Tem alta afinidade pelas proteínas plasmáticas, sendo necessário ultrapassar uma série de barreiras farmacocinéticas para tornar-se uma molécula efetiva para o tratamento da doença de Alzheimer (SANTIAGO et al., 2015).

RESVERATROL

O resveratrol é uma substância encontrada na natureza em forma de polifenól, a maioria deste composto é encontrado na pele e na semente da uva e em seus derivados, sendo assim um composto também presente no vinho. Promove a inibição da cascata do ácido araquidônico, inibindo COX-1, COX-2 e a síntese de tromboxanos, contribuindo assim, para a prevenção de aterosclerose, ação cardioprotetora, neuroprotetora, antienvhecimento e anticancerígena (MARTINS, NICOLETTI, 2016).

É rapidamente absorvido e metabolizado em via oral, e seus metabólitos são excretados na urina. Estudos tem demonstrado que sua absorção por via oral é

de 70% a 75% e com a administração de 25 mg, sua concentração plasmática pode chegar de 1 a 5 ng/ml (REGE et al., 2014).

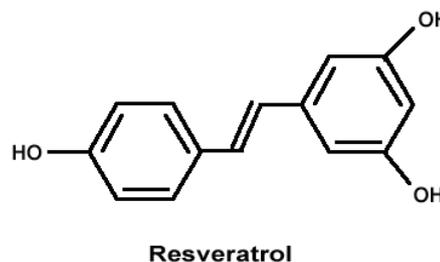


Figura 2. Estrutura química do resveratrol.
Fonte: CHEMSPIDER, 2019

Uso do resveratrol

Tem demonstrado atividades farmacológicas com ação anti-agregante plaquetária, ação vasodilatadora, ação anti-esclerótica, antioxidante lipídico, diminuição do colesterol sérico e diminuição na concentração de triglicerídeos (VILLAFLORES et al., 2012).

Efeitos como anticarcinogênico, anti-inflamatório, anti-obesidade, cardioprotetor e proteção contra oxidação e toxicidade, prevenindo o processo de apoptose dos neurônios, propondo-se também ser neuroprotetor em doenças degenerativas, principalmente na doença de Alzheimer (LOUREIRO et al., 2017).

Vários estudos realizados in vitro e in vivo dão a hipótese que o resveratrol possui grande potencial para prevenir a neurodegeneração associada ao envelhecimento. Tem demonstrado potencial característica para o desenvolvimento de novos fármacos. Estima-se a possibilidade de seu uso ser essencial na proteção neuronal, e em outras circunstâncias que podem estar presentes no desenvolvimento da doença de Alzheimer (PORQUET et al., 2012).

Também têm demonstrado ações neuroprotetivas, pois ativa o membro da família SIRT1 sirtuins que são codificados por sete genes (SIRT1-7). Sendo o SIRT1 a mais envolvida em processos fisiológicos e patológicos, como, apoptose, diabetes, câncer, distúrbios cardiovasculares e neurodegeneração. Suas características neuroprotetoras se dá tanto *in vitro* como em *in vivo* em modelos de doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e epilepsia (ALBANI et al.,2010).

A ampla pesquisa realizada nas principais bases de dados para os fármacos curcumina e resveratrol, trouxe como resultados imediatos a percepção quanto a viabilidade destes fármacos no tratamento de distúrbios neurodegenerativos, especificamente as demências. A ação anti-stress oxidativo, além da capacidade anti-inflamatória, destas duas substâncias, abre caminho para o aperfeiçoamento destas moléculas ou o surgimento de novos compostos capazes de atuar com maior eficácia em situações onde a perda neuronal traga consequências negativas aos indivíduos.



Figura 3. Proporção de artigos abordados por temas do estudo.

Foram coletados inicialmente 47 artigos dos quais selecionamos 30 para a realização do trabalho. Dos 30 selecionados apuramos que 8 abordam resultados sobre o uso de curcumina, 10 abordam

resultados sobre o uso do resveratrol, 12 abordam a epidemiologia, diagnóstico, tratamento, farmacologia clínica e praticamente todos abordam a fisiopatologia da DA. Notamos uma distribuição equitativa quanto às origens da publicação, fato relevante que demonstra o interesse geral para a pesquisa de fármacos de origem natural no tratamento da DA. A curcumina, notadamente de origem indiana, vem sendo estudada em outros grandes centros de pesquisa ao redor do mundo, enquanto o resveratrol demonstrou em todas as publicações, alta viabilidade no tratamento de doenças neurodegenerativas.

DISCUSSÃO

Mesmo com diversas pesquisas, ainda não foi encontrada a cura de DA. Porém, vários estudos trouxeram a descoberta de tratamentos farmacológicos que retardam a progressão da doença e de seus danos cognitivos (PINTO et al., 2015).

Tanto a curcumina como o resveratrol demonstraram possíveis atividades para a prevenção da agregação de proteínas β -amilóide, porém as duas têm características limitadas para o tratamento da DA (ALLOZA et al., 2007). Ambos podem ser úteis para a prevenção da neurodegeneração ou lentidão deste processo, sendo benéfica sua utilização antes do aparecimento dos sintomas relacionados às demências (MAZZANTI, GIACOMO, 2016).

A ação antioxidante da curcumina demonstrou atividades contra a apoptose das células nervosas, podendo ser útil para a prevenção da degeneração celular. Testes realizados demonstraram que a curcumina é capaz de reduzir em quantidade significativa o depósito de proteínas-amilóides no córtex cerebral. Por apresentar algumas propriedades anti-amilóide e antioxidante, tem forte potencial para se tornar um fármaco efetivo para a prevenção ou tratamento da DA (MATHEW et al., 2012).

O resveratrol demonstrou efeitos contra muitas



doenças neurodegenerativas, por conter ação antioxidante e neuroprotetora, podendo promover a diminuição nos sintomas da doença de Alzheimer, sendo assim, pode ser recomendado como uso no desenvolvimento de novos fármacos (PINTO et al., 2015). Por ter rápida metabolização, sua quantidade no sangue permanece abaixo do esperado, sendo necessária doses muito altas para obter algum efeito (PORQUET et al., 2012). Em estudo realizado foi constatado a diminuição de 92% da agregação das β -amiloides com o uso do extrato feito a partir da casca da uva (LOUREIRO et al., 2017).

CONCLUSÃO

Desde o final dos anos 90, os medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer baseiam-se em fármacos anticolinérgicos, com o objetivo de melhorar o aproveitamento da acetilcolina na fenda sináptica, levando assim a necessidade de novos estudos que tragam uma forma de tratamento mais específico e eficaz. Embora o estudo tenha sido realizado com a curcumina e o resveratrol, observou-se que a curcumina por ter propriedades neuroprotetoras, pode ser considerada com mais efeitos para o tratamento da DA. Porém, ambas demonstraram ação antioxidante, anti-inflamatória e na diminuição dos agregados de β -amilóide no sistema nervoso central. Mesmo que ainda não se comprove a eficácia da curcumina e do resveratrol como futura molécula para a produção de novos fármacos, as pesquisas demonstraram que há a possibilidade do uso dessas substâncias devido as suas características, sendo favorável que se continue estudando sobre o assunto para que novas descobertas sejam feitas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANI, D.; POLITO, L.; SIGNORINI, A.; FORLONI, G. Neuroprotective properties of resveratrol in diferente neurodegenerative disorders. *IUBMB* 36(5):370-376, 2010.

ALLOZA, M.G.; BORRELLI, L.A.; ROZKALNE, A.; HYMAN, B.T.; BACSKAI, B.J. Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*,

disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in na Alzheimer mouse model. *J. Neurochem.* 102:1095-1104, 2007.

BRASIL. Portaria Nº 1298, de 21/11/2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Ministério da Saúde*, 2013. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1298_21_11_2013.html. Acesso em: 15/02/2018 às 07:17.

CAVALCANTI, J.L.; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. *Rev. Bras. Neurol.* 48(4):21-29, 2012.

CHEMSPIDER. The Royal Society of Chemistry. Curcumin. Disponível em <http://www.chemspider.com/Search.aspx?q=curcumin>, acesso em 01/01/2019.

CHEMSPIDER. The Royal Society of Chemistry. Disponível em <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.392875.html?rid=c0bc95e7-9254-40b5-aa1b-91612fe19930>, acesso em 01/02/2019.

ISAEV, N.K.; STELMASHOOK, E.V.; GENRIKHS, E.E.; OBORINA, M.V.; KAPKAEVA, M.R.; SKULACHEV, V.P. Alzheimer's Disease: an Exacerbation of Senile Phenoptosis. *Biochem.* 12(80):1578-1581, 2015.

LOUREIRO, J.A.; ANDRADE, S.; DUARTE, A.; NEVES, A.R. Resveratrol and Grape Extract-loaded Solid Lipid Nanoparticles for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Molecules* 22: 277, 2017.

MARTINS, P.P.; NICOLETTI, M.A. Polifenóis no vinho: resveratrol e seus benefícios. *Infarma Ciên. Farm.* 28(4):2016-255, 2016.

MATHEW, A.; FUKUDA, T.; NAGAOKA, Y.; HASUMURA, T.; MORIMOTO, H.; YOSHIDA, Y.; MAEKAWA, T.; VENUGOPAL, K.; KUMAR, D.S. Curcumin Loaded-PLGA for Potential Use in Alzheimer's Disease. *Plos One*, 7(3):e32616, 2012.

MAZZANTI, G., GIACOMO, S.D. Curcumin and Resveratrol in the Management of Cognitive Disorders: What is the Clinical Evidence? *Molecules*, 21,1243, 2016.

MOLARI, F. Evidências Fisiopatológicas, Diagnóstico e Terapia. Monografia. Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, 2011.

PARDI, P.C.; SANTOS, G.A.A.; SILVA, G.J.C.; BRAZ, R.G.; OLAVE, E. Biomarcadores y marcadores de imagen de la enfermedad de Alzheimer. *Int. J. Morphol.* 35(3):864-869, 2017.

PERES, A.S.; VARGAS, E.G.A.; SOUZA, V.R.S. Propriedades funcionais da cúrcuma na suplementação nutricional. *REINPEC* 2(1):2446-6778, 2015.

PINTO, R.S.; RODRIGUES, E.M.; BARROS, K.B.N.T.; VASCONCELOS, L.M.O.; GIRÃO, F.J.; LOBO, P.L.D.;



FONTELES, M.M.F. Doença de Alzheimer: Abordagem farmacoterapêutica. *Boletim Informativo Geum*, 6(1):16-25, 2015.

PORQUET, D.; CASADESÚS, G.; BAYOD, S.; VICENTE, A.; CANUDAS, A.M.; VILAPLANA, J.; PELEGRÍ, C.; SANFELIU, C.; CAMINS, A.; PALLÀS, M.; VALLE, J. Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. *Age*, 35:1851-1865, 2012.

REGE, S.D.; GEETHA, T.; GRIFFIN, G.G.; BRODERICK, T.L.; BABU, J.R. Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology. *Front. Aging Neurosci.* 6:218, 2014.

SANTIAGO, V.S.; SILVA, G.P.M.; RICARDO, D.D.; LIMA, M.E.F. Curcumina, o pó dourado do açafão-da-terra: Introspecções sobre química e atividades biológicas. *Quím. Nova*, 38(4):538-552, 2015.

SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev. Psiquiatr.* 30(1 Supl), 2008.

STANKOWSKA, D.L.; KRISHNAMOORTHY, V.R.; ELLIS, D.Z.; DRISHNAMOORTHY, R.R. Neuroprotective effects of curcumin on endothelin-1 mediated cell death in hippocampal neuron. *Nutr. Neurosci.* 20(5):273-281, 2017.

VILLAFLORES, O.B.; CHEN, Y.; YEH, J.; WU, T. Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 51:515 -525, 2012.

ZHENG, K.; ZHANG, J.; ZHANG, Y.; CHEN, X. Curcumin inhibits appoptosin-induced apoptosis via upregulating heme oxygenase-1 expression in SH-SY5Y cells. *Acta Pharmacol. Sin.* 36:544-552, 2015.

NORMAS PARA SUBMISSÃO

Antes de iniciar o processo de submissão, os Autores devem verificar a conformidade de todos os itens listados a seguir. Submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos Autores. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy* segue as regras dos “Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos” (Norma de Vancouver).

Encaminhar junto ao manuscrito, carta ao Comitê Editorial contendo a justificativa da originalidade e importância do trabalho.

Manuscritos deverão ser enviados para o e-mail: bjhp@crfm.org.br

ITEM	INSTRUÇÃO
Condições	<p>Serão aceitos trabalhos escritos em inglês ou português. Trabalhos submetidos em inglês terão preferência e deverão ter título e resumo também em português.</p> <p>Manuscrito deve ser original e inédito e não estar sob revisão ou submetido para publicação em outra revista.</p> <p>Figuras, imagens e cópias de documentos (ex: CEUA, CEP, SIGEP) devem estar anexados individualmente em arquivos separados. Para tabelas é opcional no texto ou em separado.</p> <p>Para artigos de revisão, os itens metodologia e resultados deixam de ser obrigatórios.</p>
Formatação Geral do Manuscrito	<p>Redação em coluna única.</p> <p>Fonte Times New Roman</p> <p>Regular, exceto quando indicado para negrito ou itálico</p> <p>Tamanho 12</p> <p>Justificado</p> <p>Espaço duplo</p> <p>Papel A4, margens direita, esquerda, superior e inferior de 3 cm e páginas numeradas.</p> <p>Citações de artigos no texto: sobrenome em letras maiúsculas seguido de vírgula e ano. Para dois autores colocar vírgula entre eles. Para três ou mais autores, colocar o sobrenome do primeiro autor seguido do “et al.” seguido de vírgula e ano.</p>
Título	<p>Na língua oficial do artigo: português ou inglês</p> <p>Negrito</p> <p>Inicial apenas da primeira palavra em letra maiúscula, exceto para nomes próprios e científicos</p> <p>Título na segunda língua: inglês ou português</p>
Autores	<p>Sobrenome em caixa alta, seguido de vírgula e iniciais dos nomes separados por ponto (sem espaço). Autores separados por ponto e vírgula e algarismo arábico sobrescrito após cada autor, indicando a instituição.</p> <p>Indicação de autor correspondente por asterisco.</p>
Filiação	<p>Numerada contendo nome da instituição vinculada, cidade, unidade da confederação, país.</p>
Autor Correspondente	<p>Indicado por asterisco contendo nome completo, endereço, e-mail e telefone de contato.</p>
Resumo/ Abstract, Palavras-chaves/ keywords	<p>Em português e em inglês.</p> <p>Máximo 260 palavras, contendo breve introdução que justifica a hipótese do trabalho, objetivo(s), principais métodos com detalhamento mínimo ao entendimento do trabalho realizado, resultados mais relevantes e conclusão. Indicar ao final de três a seis palavras-chaves e keywords.</p>



NORMAS PARA SUBMISSÃO

Introdução	Breve revisão da literatura justificando a hipótese, relevância e inovação do trabalho. Informar os objetivos do trabalho ao final. Recomenda-se no máximo duas laudas.
Metodologia	Descrição dos métodos e protocolos utilizados, de modo a permitir sua reprodução, podendo remeter a artigo já publicado da metodologia. Deve conter número de aprovação em comitês de ética de pesquisa em humanos ou animais, quando for o caso. Autorização de órgão competente (SISGEN no Brasil) para materiais biológicos e de origem natural. Os materiais deverão ser informados à medida que apareçam nos métodos. Denominação genérica ou IUPHAR para fármacos e IUPAC para reagentes químicos.
Resultados	Apresentados seguindo sempre que possível a ordem apresentada na metodologia. Sequência lógica que permita o entendimento da construção dos resultados. O texto não deve repetir ou duplicar os resultados de figuras e tabelas. Figuras, tabelas e/ou imagens enviadas em arquivos separados com numeração em algarismos arábicos de acordo com a sua citação no texto. O formato utilizado poderá ser JPEG ou TIFF. Legendas ao final no documento principal, após as referências. Título das tabelas acima da tabela e a sua legenda incluindo dados de abreviaturas e informações do teste estatístico, quando for o caso, abaixo da última linha da tabela.
Discussão	Junto ou separado do item resultados. Apresentar a relevância e inovação dos dados obtidos à luz da literatura. Recomenda-se no máximo três laudas.
Conclusões	Redigida ressaltando o atendimento à hipótese inicial, sua importância e perspectivas.
Referências Bibliográficas	<p>Recomenda-se no máximo 50 citações em todo o trabalho.</p> <p>O estilo e formato das referências são baseados no Instituto Nacional Americano de Normas e Estilo adaptado pela <i>National Library of Medicine NLM</i>, para seus bancos de dados. Os Autores devem consultar: <i>Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd. ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 [updated 2009 Jan 14]; http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine.</i></p> <p>Citar nome de todos os autores do artigo: sobrenome seguido de vírgula e iniciais dos nomes separados por ponto (sem espaço). Separar os autores por ponto e vírgula. Título do artigo com a inicial somente da primeira palavra maiúscula, exceto para nomes próprios e científicos. Nome abreviado do periódico seguido de vírgula, volume (número) dois pontos: página inicial e final, ano.</p> <p>Exemplo:</p> <p>FURLAN, M.R.; MARTINS, R.C.C.; RODRIGUES, E.; SCALCO, N.; NEGRI, G.; LAGO, J.H.G. Variação dos teores de constituintes voláteis de <i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Staf, Poaceae, coletados em diferentes regiões do Estado de São Paulo. <i>Rev. Bras. Farmacogn.</i>, 20(5): 686-691, 2010.</p> <p>Citações de documentos on line devem conter o link ao final e data do acesso pelo autor.</p> <p>Citações de livros, somente quando não houver artigo publicado correspondente.</p> <p>Documentos de dissertações e teses podem ser citados desde que estejam em repositório público.</p> <p>Trabalhos sem indexação ou sem disponibilidade de acesso público não devem ser utilizados.</p>
Agradecimentos e financiamento institucional	Indicar nomes de pessoas que contribuíram em algum aspecto com o trabalho, mas que não participaram como autores. Informar as instituições financiadoras contendo número do projeto ou bolsa, quando for o caso.
Declaração de conflito de interesse	Indicar quando houver conflito de interesse incluindo informações mínimas necessárias para o seu entendimento. Escrever "nada a declarar", quando não for o caso.



Rua Urucuia, 48 - Floresta
Belo Horizonte/MG | CEP: 30150-060

www.crfmg.org.br
