



# Atualidades em Farmácia I



# Atualidades em Farmácia I

Luciana Nogueira

Carolina de Oliveira Splendore

© 2018 por Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

**Presidente**

Rodrigo Galindo

**Vice-Presidente Acadêmico de Graduação e de Educação Básica**

Mário Ghio Júnior

**Conselho Acadêmico**

Ana Lucia Jankovic Barduchi

Camila Cardoso Rotella

Danielly Nunes Andrade Noé

Grasiele Aparecida Lourenço

Isabel Cristina Chagas Barbin

Lidiane Cristina Vivaldini Olo

Thatiane Cristina dos Santos de Carvalho Ribeiro

**Revisão Técnica**

Joselmo Willamys Duarte

**Editorial**

Camila Cardoso Rotella (Diretora)

Lidiane Cristina Vivaldini Olo (Gerente)

Elmir Carvalho da Silva (Coordenador)

Leticia Bento Pieroni (Coordenadora)

Renata Jéssica Galdino (Coordenadora)

---

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

---

N778a Nogueira, Luciana  
Atualidades em farmácia I / Luciana Nogueira, Carolina  
de Oliveira Splendore. – Londrina : Editora e Distribuidora  
Educacional S.A., 2018.  
240 p.

ISBN 978-85-522-1089-4

1. Atuação farmacêutica. 2. Dados epidemiológicos. 3.  
Desenvolvimento de fármacos. I. Nogueira, Luciana. II.  
Splendore, Carolina de Oliveira. III. Título.

CDD 615

---

Thamiris Mantovani CRB-8/9491

2018

Editora e Distribuidora Educacional S.A.  
Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza  
CEP: 86041-100 – Londrina – PR  
e-mail: editora.educacional@kroton.com.br  
Homepage: <http://www.kroton.com.br/>

# Sumário

<b>Unidade 1   A atuação do farmacêutico no SUS</b> _____	<b>7</b>
Seção 1.1 - Princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) _____	9
Seção 1.2 - Políticas Públicas do Sistema Único de Saúde (SUS) _____	20
Seção 1.3 - Atenção à saúde _____	31
<b>Unidade 2   Estudos epidemiológicos e atenção farmacêutica</b> _____	<b>51</b>
Seção 2.1 - Indicadores epidemiológicos e farmacoepidemiologia _____	53
Seção 2.2 - Farmacovigilância _____	69
Seção 2.3 - Estudos epidemiológicos e atenção farmacêutica _____	86
<b>Unidade 3   Principais pontos envolvidos na caracterização, desenvolvimento e melhoria da atividade de fármacos sintéticos e naturais</b> _____	<b>111</b>
Seção 3.1 - Relação estrutura-atividade dos fármacos _____	113
Seção 3.2 - Modificação molecular e metabolismo dos fármacos _____	129
Seção 3.3 - Identificação e desenvolvimento de fármacos naturais _____	145
<b>Unidade 4   Estudo das influência das boas práticas de fabricação e manipulação na produção de medicamentos e alimentos com qualidade</b> _____	<b>167</b>
Seção 4.1 - Boas práticas de Fabricação e Manipulação de medicamentos _____	169
Seção 4.2 - Controle de Qualidade de Medicamentos e Alimentos _____	191
Seção 4.3 - Boas práticas de Fabricação e Manipulação de Alimentos _____	220



## Palavras do autor

Prezado aluno, seja bem-vindo à disciplina de Atualidades em Farmácia I. Nela, você terá a oportunidade de aprender sobre as principais atualidades da profissão farmacêutica e o abrangente campo de atuação.

Ao longo desta disciplina você conhecerá os conteúdos de abordagem específicas para a formação interdisciplinar do farmacêutico.

Este livro será dividido em quatro unidades: na primeira unidade trabalharemos a atuação do farmacêutico no SUS, a seguir, estudos epidemiológicos e a atenção farmacêutica, na terceira unidade trabalharemos os principais pontos envolvidos na caracterização, desenvolvimento e melhoria da atividade de fármacos sintéticos e naturais, e, por fim, o estudo das influências das boas práticas de fabricação e manipulação na produção de medicamentos e alimentos com qualidade.

Estes assuntos são de fundamental importância para a sua formação e farão parte de sua rotina diária de trabalho. Vale lembrar que o autoestudo desta disciplina é de extrema importância para agregar mais conhecimento, portanto, busque artigos sobre o SUS, epidemiologia, farmacovigilância, atenção farmacêutica e a produção/manipulação de medicamentos. Veja vídeos sobre o assunto, discuta com seus colegas e descubra cada vez mais sobre esta profissão e seus diversos campos de atuação.

Leia cada parágrafo deste livro com muita atenção e curiosidade; ele lhe ajudará na inserção de sua profissão.

Bons estudos!





# A atuação do farmacêutico no SUS

## Convite ao estudo

Caro aluno, vamos dar início aos nossos estudos em Assistência Farmacêutica. Para iniciar, vamos falar sobre o Sistema Único de Saúde, suas políticas e seus princípios. Veremos também como é trabalhada a atenção em saúde na área farmacêutica. Você ainda conhecerá conteúdos de abordagem específica para a formação interdisciplinar do farmacêutico.

Para tanto, buscaremos auxiliar no seu desenvolvimento e no conhecimento de conteúdos de abordagem específica para a formação interdisciplinar do farmacêutico, voltada para atuação em saúde. Isso favorecerá a elaboração, por exemplo, de uma apresentação sobre o papel da assistência e da atenção farmacêuticas, mediante políticas públicas de medicamentos no SUS. Assim, em nosso contexto de aprendizagem, entraremos na rotina de um grupo de estudantes de Farmácia cursando o sexto período, alunos bastante dedicados.

O professor de uma disciplina dividiu a turma em grupos e solicitou que cada um deles organizasse uma semana de atenção farmacêutica à comunidade. Ele explicou que a faculdade promoveria o evento em comemoração ao Dia do Farmacêutico e que os melhores trabalhos seriam selecionados para compor o cronograma oficial da semana farmacêutica da faculdade. Pensando nesse contexto, de que maneira esse serviço farmacêutico estaria inserido nos princípios do Sistema Único de Saúde do nosso país?

Esta será umas das situações que você vivenciará em sua vida profissional, e seus conhecimentos serão primordiais para auxiliar as equipes multidisciplinares nas organizações de

semanas de saúde no contexto do SUS.

Nesta unidade você terá a oportunidade de conhecer princípios doutrinários e organizacionais do SUS e as políticas públicas voltadas a este sistema - como as de medicamentos, além de conhecer alguns modelos de atenção à saúde voltados para o SUS e a assistência farmacêutica em seu contexto.

Bons estudos!

# Seção 1.1

## Princípios do Sistema Único de Saúde (SUS)

### Diálogo aberto

Prezado aluno, você iniciou seus estudos sobre Atualidades Farmacêuticas, e nesta seção vamos entender melhor o funcionamento do Sistema Único de Saúde, seus princípios e doutrinas, a importância da educação em saúde voltada à participação do farmacêutico e como este está inserido no SUS.

Retomaremos a rotina de alguns estudantes de Farmácia que estão organizando uma semana temática sobre atenção farmacêutica em sua faculdade. Foi levantada entre os organizadores a necessidade de demonstrar a relevância do serviço farmacêutico dentro do contexto do SUS. Assim, alguns questionamentos foram suscitados, pois ainda havia, por parte dos alunos, algumas dúvidas sobre o funcionamento do SUS. Quais eram os princípios idealizadores deste sistema?

Para ajudar a responder esses questionamentos, abordaremos nesta seção os princípios organizacionais e doutrinários do SUS e a importância do tema educação em saúde neste sistema de saúde no contexto da participação do farmacêutico.

### Não pode faltar

#### Educação em Saúde

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), a saúde é o maior recurso para o desenvolvimento social, econômico e pessoal, assim como uma importante dimensão de qualidade de vida.

O paciente faz parte e integra o atendimento do profissional farmacêutico, e desta forma o farmacêutico é responsável por ajudar seu paciente a compreender a necessidade de aprendizado e os recursos necessários para o mesmo.



## Exemplificando

Educação em saúde é

[...] um conjunto de atividades que sofrem influência e modificação de conhecimentos, atitudes, religiões e comportamentos, sempre em prol da melhoria da qualidade de vida e de saúde do indivíduo. (PORTAL EDUCAÇÃO, [s. d.] )

Ou seja, educação em saúde são todas as ações realizadas para melhorar a qualidade de vida do paciente. Sendo assim, os profissionais de saúde estão diretamente envolvidos, uma vez que são eles os responsáveis por direcionar as informações e os conhecimentos que podem contribuir para que o paciente mantenha ou recupere sua saúde.

Importante ressaltar que esta informação deve ser repassada da melhor forma possível e que o profissional seja capacitado para transmitir este conhecimento de forma adequada, caso contrário as consequências serão negativas.

Como é de nosso domínio, as doenças podem estar diretamente relacionadas a fatores como os hábitos de higiene individual e coletiva, bem como aos hábitos de vida dos indivíduos de uma população e, desta forma, a educação em saúde deve ser repassada à comunidade de forma clara e eficaz para que se realize a prevenção e, por consequência, a promoção da saúde.



## Exemplificando

Saiba mais sobre o processo de ensino na Educação da Saúde, acessando o vídeo a seguir: INSTITUTO SALUS. **Educação em Saúde** – Curso Online de Saúde Pública no Brasil. Dez. 2012. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=jbR5ivBOXAs>>. Acesso em: 07 maio 2018.

O seguinte artigo de Souza et al. traz um pouco dessa perspectiva em relação à educação em saúde voltada para determinados grupos: SOUZA, A. C. et al. A Educação em Saúde com Grupos na Comunidade: uma estratégia facilitadora da promoção da saúde. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. Porto Alegre, v. 26, n. 2, p. 147-153, ago. 2005. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/23558/000560718.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 11 abr. 2018.

A Agência Nacional de Saúde (ANS) define como programa para promoção da saúde e prevenção de riscos e doenças aquele que contém um conjunto orientado de estratégias e ações programáticas integradas que objetivem a promoção da saúde; a prevenção de riscos, agravos e doenças; a compressão da morbidade; a redução dos anos perdidos por incapacidade e o aumento da qualidade de vida dos indivíduos e populações. O objetivo do ensino na área de saúde é ajudar os indivíduos a atingir estados ideais de saúde por meio das próprias ações. A falta de conhecimento sobre as doenças e sua evolução pode comprometer o reestabelecimento da saúde (a promoção da saúde).

A educação em saúde deve ocorrer a fim de promover o bem-estar, prevenir doenças e restaurar a saúde, além de subsidiar as ferramentas para otimizar as habilidades da equipe multiprofissional da área de saúde.

O paciente esclarecido tem melhor condição de cobrar das entidades de saúde uma qualidade maior de atendimento, e isso pode contribuir para a diminuição do período de consultas e internações e reduzir a chance de reinternação, além de melhorar a resposta ao tratamento.

Através do ensino, o cliente/paciente torna-se responsável pelo autocuidado. Nos Estados Unidos, o ensino em saúde é uma ação exigida na maioria dos estados, pois leva o paciente a mudanças de comportamento que resultam em uma adaptação positiva.

O paciente/cliente precisa de informações acerca de suas condições e seu tratamento, seja este medicamentoso ou não, dentre outras informações, e cabe ainda ao farmacêutico reforçar as informações passadas ao paciente e avaliar se ele compreendeu o que foi discutido.

Desta forma, é de responsabilidade do farmacêutico e demais profissionais da área de saúde buscar inovações e soluções para melhorar os mecanismos direcionados à educação em saúde. Dentre elas, apontar soluções que permitam parcerias com os pacientes a fim de entender suas necessidades, e assim melhorar as formas de comunicação sobre os temas que envolvam a saúde individual e coletiva.



Aprofunde seus conhecimentos sobre a educação permanente em saúde com o vídeo do NEPHRP. **Educação Permanente em Saúde - Infográfico Animado**. Jul. 2017. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=2-E2We4CjdU>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

## Princípios doutrinários do SUS

Para entendermos os princípios doutrinários do SUS é necessário compreender primeiramente o que é o SUS.



O Sistema Único de Saúde (SUS) é o arranjo organizacional do Estado brasileiro que dá suporte à efetivação da política de saúde no Brasil, e traduz em ação os princípios e diretrizes desta política. Compreende um conjunto organizado e articulado de serviços e ações de saúde, e aglutina o conjunto das organizações públicas de saúde existentes nos âmbitos municipal, estadual e nacional, e ainda os serviços privados de saúde que o integram funcionalmente para a prestação de serviços aos usuários do sistema de forma complementar, quando contratados ou conveniados para tal fim. (BRASIL, 2017)

De forma mais clara, é um sistema único e deve ter o mesmo formato e a mesma organização em todo o país.

O SUS teve início na década de 1980, a partir de uma reivindicação da sociedade, e se institucionalizou em 1988 com o objetivo de integrar e coordenar as ações de saúde. O sistema trouxe um conceito de saúde diferente, muito além da doença, que passaria a considerar também a saúde e a qualidade de vida.

O art. 196 da Constituição Federal afirma que



A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem a redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. (BRASIL, 2016, p. 118)

Sendo assim, o SUS assumiu como princípios doutrinários a universalidade, a integridade e a equidade da população.

Universalidade é a característica de ser universal, a generalidade ou totalidade. É a garantia de atenção à saúde, por parte do sistema, a todo e qualquer cidadão, conforme prioriza nossa Constituição Federal de 1988. Ou seja, o princípio da universalidade no SUS afirma que a saúde é um direito de todos, sem distinção (raça, cor, sexo, nível social, etc), e deve ser garantida a toda a população, sendo o Estado o responsável por garantir e fazer cumprir este direito.

Integridade é a condição do que está inteiro, sem sofrer alteração, ileso. Desta maneira, como um dos princípios do SUS, a integridade considera as pessoas como um todo, atendendo a todas as suas necessidades sem exceção (física, mental, locomotora, etc.). Portanto, é necessário integrar as ações, promover a saúde e a prevenção de doenças, além de realizar o tratamento e a reabilitação.

Equidade: é característica de algo ou alguém que revela senso de justiça, imparcialidade, isenção e neutralidade. Sendo assim, este princípio deve avaliar a igualdade e a distribuição justa dos serviços de saúde. Como sabemos, há muitas diferenças entre os indivíduos, e neste caso é necessário “tratar desigualmente os desiguais” a fim de alcançar as mesmas oportunidades de sobrevivência e de desenvolvimento social. É a garantia a todas as pessoas, em igualdade de condições, ao acesso às ações e serviços dos diferentes níveis de complexidade do sistema.

Portanto, o SUS deve ser capaz de garantir o acesso da população de forma integral a todos os serviços que contribuam para a saúde e bem-estar desta população.



Reflita

Considerando o profissional Farmacêutico, as mudanças realizadas pelo SUS na forma de administrar a saúde no Brasil interferem de maneira positiva ou negativa?

Para melhor refletir sobre este tema, sugiro que você leia o capítulo de MACHADO, C. V.; LIMA, L. D. de; BAPTISTA, T. W. de F. Princípios organizativos e instâncias de gestão do SUS. In: OLIVEIRA, R. G.; GRABOIS, V.; MENDES, W. V. (Org.). **Qualificação de gestores do SUS**. Rio de Janeiro: EAD/Ensp, 2009. Disponível em: <[http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt\\_339793983.pdf](http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt_339793983.pdf)>. Acesso em: 16 mar 2017.

## **Princípios organizacionais**

Além destes princípios básicos é necessário pensar também na informação e no direito a ela, de modo que esta informação seja de conhecimento de todos os usuários do sistema.

Outro princípio que deve ser considerado, além do de funcionamento, é o princípio de organização, a fim de garantir o funcionamento do sistema. É fundamental que as informações acerca da saúde individual e coletiva sejam divulgadas pelos profissionais da saúde, os quais são responsáveis pela viabilização deste direito. Sendo assim, foram criados os princípios organizativos:

### **Regionalização e Hierarquização**

Para que os recursos sejam distribuídos de forma justa e coerente, foi necessário regionalizar. Este princípio visa ajudar na melhor e mais racional forma de distribuição dos recursos entre as regiões conforme a distribuição da população. Os serviços devem ser organizados de acordo com o nível de complexidade, em uma determinada região, e com o conhecimento da população que será atendida. A hierarquização é responsável por dividir os níveis de atenção de forma a garantir o acesso a todos os serviços do sistema, independente do grau de complexidade.

Em outras palavras, a hierarquização permite conhecer os problemas de saúde da população, conforme cada regionalidade, e promove ações que garantem o atendimento em todos os níveis de complexidade.

### **Descentralização e Comando Único**

É distribuir ou redistribuir o poder e as responsabilidades em vários níveis, de forma a trabalhar mais perto da população, a fim de enxergar melhor suas necessidades. É dar ao município condições de gerir de forma técnica, administrativa e financeira o sistema de saúde local. Esta medida garante maior qualidade, controle e fiscalização por parte da população.

### **Participação Popular**

É garantir à população o direito de participar do processo de avaliação e funcionamento do sistema. Esta participação se dá através de conselhos e conferências de saúde.





Compreenda melhor as diretrizes e princípios do SUS:

**Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990.**

CAPÍTULO II

Dos Princípios e Diretrizes

Art. 7º As ações e serviços públicos de saúde e os serviços privados contratados ou conveniados que integram o Sistema Único de Saúde (SUS), são desenvolvidos de acordo com as diretrizes previstas no art. 198 da Constituição Federal, obedecendo ainda aos seguintes princípios:

- I - **Universalidade de acesso** aos serviços de saúde em todos os níveis de assistência;
- II - **Integralidade de assistência**, entendida como conjunto articulado e contínuo das ações e serviços preventivos e curativos, individuais e coletivos, exigidos para cada caso em todos os níveis de complexidade do sistema;
- III - Preservação da **autonomia das pessoas** na defesa de sua integridade física e moral;
- IV - **Igualdade** da assistência à saúde, sem preconceitos ou privilégios de qualquer espécie;
- V - **Direito à informação**, às pessoas assistidas, sobre sua saúde;
- VI - **Divulgação de informações** quanto ao potencial dos serviços de saúde e a sua utilização pelo usuário;
- VII - Utilização da **epidemiologia para o estabelecimento de prioridades**, a alocação de recursos e a orientação programática;
- VIII - **Participação da comunidade**;
- IX - Descentralização político-administrativa, com **direção única** em cada esfera de governo:
  - a) ênfase na **descentralização** dos serviços para os municípios;
  - b) **regionalização e hierarquização** da rede de serviços de saúde;
- X - Integração em nível executivo das **ações de saúde, meio ambiente e saneamento básico**;
- XI - Conjugação dos recursos financeiros, tecnológicos, materiais e humanos **da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios** na prestação de serviços de assistência à saúde da população;

- XII - Capacidade de **resolução dos serviços** em todos os níveis de assistência; e
- XIII - Organização dos serviços públicos de modo a **evitar duplicidade** de meios para fins idênticos. (BRASIL, 1990)

Podemos concluir que a criação do Sistema Único de Saúde e sua constituição foi uma grande vitória para a população, possibilitando um país mais justo e com menos desigualdade. É claro que o SUS apresenta muitos problemas, contudo a sua criação e a oportunidade de atendimento à população com direitos iguais foi um grande passo e marco na história do país. Vale lembrar que os Estados Unidos, um país de primeiro mundo, não dispõem de atendimento público gratuito a toda a população. O país conta com seis sistemas, sendo três exclusivamente públicos, dois operando de forma pública e privada e outro exclusivamente privado. Os sistemas públicos existentes têm problemas de acesso, o que inviabiliza à parte da população carente sua utilização.

Desta maneira, vimos que temos um sistema forte, com capacidade de alcançar toda a população em todos os patamares de complexidade, e com qualidade. Para que o sistema funcione com excelência, ajustes são necessários em todos os níveis políticos hierárquicos envolvidos, principalmente na gestão dos recursos financeiros direcionados ao SUS.

## Sem medo de errar

Em nossa discussão, vimos que alguns alunos tinham o objetivo de organizar uma semana científica de farmácia, que envolvia a atenção farmacêutica e o contexto do SUS. Os questionamentos levantados foram direcionados ao funcionamento do SUS. Quais eram os princípios idealizadores deste sistema?

Respondendo a estas questões, observamos que o SUS compreende um conjunto organizado e articulado de serviços e ações de saúde, e aglutina o conjunto das organizações públicas de saúde existentes nos âmbitos municipal, estadual e nacional, e ainda os serviços privados de saúde que o integram funcionalmente para a prestação de serviços aos usuários do sistema de forma

complementar, quando contratados ou conveniados para tal fim. De forma mais clara, o SUS é um sistema único e deve ter o mesmo formato e a mesma organização em todo o país. É uma estrutura que assumiu como princípios doutrinários a universalidade, a integridade e a equidade da população.

## Avançando na prática

### Como está o SUS 20 anos depois?

#### Descrição da situação-problema

O SUS (Sistema Único de Saúde) é mundialmente considerado a maior revolução e conquista social na área da saúde, tendo sido instituído pela Constituição Federal de 1988.

Agora que você já conhece mais sobre o SUS, como foi criado, suas políticas e diretrizes, já concluiu se o sistema tem evoluído ou regredido desde sua criação, e de que maneira?

#### Resolução da situação-problema

De acordo com o Conselho Federal de Medicina, após 20 anos, apesar de todos os problemas e reclamações justas por parte de todos, o SUS comprovadamente é um sucesso, sendo referência no mundo. Graças a sua implementação, a mortalidade infantil caiu mais de 70% no período. Por sua vez, a média de vida do brasileiro aumentou de 60 para 74 anos, e as doenças infecciosas, que eram a principal causa de morte, caíram para a 5ª colocação, cedendo lugar às doenças cardio e cerebrovasculares, às mortes por violência e às doenças neoplásicas. Saiba mais lendo a cartilha de perguntas e respostas sobre o SUS. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. SUS em perguntas e respostas. Uma contribuição dos conselhos de medicina para entender o Sistema Único de Saúde. 2011. Disponível em: <<https://portal.cfm.org.br/images/stories/pdf/cartilhadosus.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

## Faça valer a pena

**1.** O paciente faz parte e integra o atendimento do profissional farmacêutico; desta forma o farmacêutico tem a responsabilidade de buscar os meios que possam favorecer o entendimento das informações direcionadas ao paciente de maneira clara e elucidativa no contexto da educação em saúde.

Com base em seu aprendizado em educação em saúde, assinale a alternativa correta:

- a) Educação em saúde visa englobar ações direcionadas para melhorar a qualidade de vida do paciente e, como consequência, sua saúde.
- b) Os profissionais de saúde estão indiretamente envolvidos no processo de educação em saúde.
- c) O profissional deve ser capaz de transmitir os conhecimentos de educação em saúde para realizá-la de forma adequada, embora a falta de informação não traga consequências.
- d) A falta de conhecimento sobre as doenças e sua evolução pode comprometer o reestabelecimento da saúde (promoção da saúde).
- e) A educação em saúde leva o paciente a mudanças de comportamento que resultam em uma adaptação, desfavorecendo a promoção de saúde.

**2.** Conforme o art. 196 da Constituição Federal (1988):



A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem a redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. (BRASIL, 2016, p. 118)

Com base nos princípios doutrinários do SUS, assinale a alternativa correta:

- a) Universalidade é a garantia de atenção à saúde, por parte do sistema, a todo e qualquer cidadão, e deve ser garantida a toda a população, sendo cada município responsável por garantir e fazer cumprir este direito.
- b) A integralidade considera as pessoas como um todo e atende suas necessidades mais urgentes.

- c) A equidade deve avaliar a igualdade e a distribuição justa dos serviços de saúde.
- d) O SUS deve ser capaz de garantir acesso da população de forma parcial aos serviços que contribuam para a saúde.
- e) Os princípios doutrinários do SUS são universalidade, a integridade, a reciprocidade e a equidade da população.

**3.** Além dos princípios básicos, é necessário pensar também na informação e no direito à ela, de modo que esta seja de conhecimento de todos os usuários do sistema.

Outro princípio que deve ser considerado, além do de funcionamento, é o de organização, a fim de garantir o funcionamento do sistema.

Com base nos princípios organizativos do SUS, assinale a alternativa correta:

- a) Os princípios organizativos do SUS foram criados para garantir a organização e funcionamento do sistema. São eles: Regionalização e Hierarquização, Descentralização e Comando Único e Participação Popular.
- b) O princípio de Regionalização e Hierarquização visa ajudar na melhor e mais racional forma de distribuição dos recursos entre as regiões conforme a distribuição da população. Os serviços devem ser organizados de acordo com o nível de complexidade, em regiões inespecíficas, conforme o conhecimento e direcionamento dos gestores estaduais.
- c) O princípio da Descentralização e Comando Único deve distribuir ou redistribuir o poder e as responsabilidades em vários níveis, de forma a trabalhar mais perto da população, a fim de enxergar melhor suas necessidades. Isto possibilita à estância federal condições de gerir de forma técnica, administrativa e financeira o sistema de saúde local. Esta medida garante maior qualidade, controle e fiscalização por parte da população.
- d) O princípio de Participação Popular é responsável por garantir à população o direito de participar do processo de avaliação e funcionamento do sistema. Esta participação se dá através das orientações nas unidades federais de gestão.
- e) A hierarquização é responsável por dividir os níveis de atenção de forma a garantir o acesso a todos os serviços do sistema, deixando de fora aqueles com elevado grau de complexidade.

## Seção 1.2

### Políticas Públicas do Sistema Único de Saúde (SUS)

#### Diálogo aberto

Prezado aluno,

Dando continuidade aos nossos estudos sobre o Sistema Único de Saúde, vamos iniciar agora o aprendizado sobre as Políticas Públicas do Sistema Único de Saúde. Nosso contexto de aprendizagem está voltado para realidade de alunos do sexto período do curso de farmácia, que têm a incumbência de organizar uma semana científica na sua faculdade com o tema voltado à atenção farmacêutica direcionada à comunidade local. Assim, um grupo de alunos pensou em montar um estande para orientação farmacêutica em relação aos medicamentos que são fornecidos de forma gratuita pelo SUS. Dessa forma, surgiu entre os participantes do grupo a necessidade de se conhecer melhor esse cenário, pois um dos alunos questionou aos demais que era imprescindível obter informações sobre quais seriam as políticas públicas direcionadas para favorecer o acesso a esses medicamentos, visando obter informações para orientação no dia do evento.

Para ajudar você a entender tudo isso e trazermos essas respostas, nesta seção estudaremos as políticas públicas do SUS e a Política Nacional de Medicamentos (PNM).

#### Não pode faltar

##### Políticas Públicas do SUS

Para iniciar nossos estudos sobre políticas públicas no SUS, vamos entender primeiro o conceito de políticas públicas. De acordo com o Sebrae (Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas) políticas públicas é um conjunto de ações e programas desenvolvidos pelo Estado, através dos seus governos, com a finalidade de garantir e colocar em prática os direitos previstos na Constituição Federal (SEBRAE, 2014). São conjuntos de programas, ações e decisões tomadas pelos governos federal, estadual e

municipal com o objetivo de assegurar determinado direito de cidadania para a sociedade ou certo segmento, correspondendo a direitos assegurados na Constituição.

As políticas públicas alcançam todos os cidadãos sem exceção de raça, cor, etnia ou classe social, e ainda abrangem áreas como educação, saúde, segurança, mobilidade, meio ambiente e habitação, entre outras.

Para esclarecer melhor é necessária a compreensão de problema público. E o que é um problema público?

Um problema público pode ser, por exemplo, um congestionamento em um cruzamento, ou um foco muito extenso do mosquito *Aedes aegypti*.

A política pública é a forma encontrada para resolver o problema do congestionamento, que pode ser a construção de uma ponte, de um túnel ou a implementação de um rodízio de carros. No caso do foco do mosquito, a prevenção de sua proliferação, além do tratamento da doença. Assim, as políticas públicas são formas utilizadas para resolver ou minimizar um problema público, são diretrizes voltadas a resolver problemas de uma população.

## **Políticas Públicas de medicamentos no SUS**

A Portaria do Gabinete do Ministro nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, atualmente Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017, afirma, no anexo XXVII, ser a Política Nacional de Medicamentos (PNM) parte essencial da Política Nacional de Saúde, e a "constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições de assistência à saúde da população." (BRASIL, 2017). Diz ainda que o SUS tem em seu escopo a "formulação da política de medicamentos (...) de interesse para a saúde (...)" (BRASIL, 1990).

Esta política tem por objetivo garantir a segurança necessária, a eficácia e qualidade dos medicamentos, além de promover seu uso racional e o acesso à população daqueles considerados essenciais.

Esta política entrou em prática no início de 1999 e até o mês de abril do mesmo ano praticamente 99% dos municípios brasileiros foram qualificados para receber os recursos financeiros a fim de cumprir as metas de assistência farmacêutica, como a aquisição de medicamentos essenciais de saúde mental, medicamentos de alto

custo e os adquiridos diretamente pelo Ministério da Saúde para programas estratégicos como aids, hanseníase, tuberculose, etc.

Segundo a PNM, integram o elenco de medicamentos essenciais aqueles produtos considerados básicos e indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população. O aspecto multidisciplinar da Assistência Farmacêutica é observado nas ações de suprimentos e de dispensação dos medicamentos da Farmácia Básica, cuja oferta deve estar localizada o mais perto possível da residência do cidadão, ou seja, esta política foi criada para ofertar à população medicamentos básicos e indispensáveis para atender aos problemas de saúde da população, que em grande parte não tem condições de adquirir o medicamento por falta de recursos financeiros. Devido às dimensões continentais do Brasil e suas condições socioeconômicas, grande parte da população carente reside em locais distantes, de difícil acesso e com escassez de recursos. Em alguns casos, quando é possível comprar o medicamento, também há problemas relacionados à orientação adequada sobre o uso e a prescrições inadequadas, e com isso a farmacoterapia nem sempre tem sucesso.



### Exemplificando

Vejam a seguir a carta de apresentação da Política Nacional de Medicamentos à população, divulgada pelo Ministério da Saúde:



“É com grande satisfação que apresento a Política Nacional de Medicamentos, cuja elaboração envolveu ampla discussão e coleta de sugestões, sob a coordenação da Secretaria de Políticas de Saúde do Ministério. Aprovada pela Comissão Intergestores e pelo Conselho Nacional de Saúde, a Política Nacional de Medicamentos tem como propósito “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade destes produtos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais”. Com esse intuito, suas principais diretrizes são o estabelecimento da relação de medicamentos essenciais, a reorientação da assistência farmacêutica, o estímulo à produção de medicamentos e a sua regulamentação sanitária. A presente Política observa e fortalece os princípios e as diretrizes constitucionais e legalmente estabelecidos,



explicitando, além das diretrizes básicas, as prioridades a serem conferidas na sua implementação e as responsabilidades dos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) na sua efetivação.

O Ministério da Saúde está dando início às atividades de implementação desta Política. Um exemplo disso é a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que busca garantir condições para a segurança e qualidade dos medicamentos consumidos no País. Dada a sua abrangência, a consolidação da Política Nacional de Medicamentos envolverá a adequação dos diferentes programas e projetos, já em curso, às diretrizes e prioridades estabelecidas neste documento.” (BRASIL, 1998)

Para garantir o acesso da população aos medicamentos com qualidade, eficácia e baixo custo, os gestores do SUS devem garantir que as ações para este fim sejam baseadas em diretrizes.

A PNM estabelece oito diretrizes para atingir esse propósito nas três esferas de governo:

adoção de relação de medicamentos essenciais; regulamentação sanitária de medicamentos; reorientação da assistência farmacêutica; promoção do uso racional de medicamentos; desenvolvimento científico e tecnológico; promoção da produção de medicamentos; garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos; desenvolvimento e capacitação de recursos humanos. (BRASIL, 2000)

### **Adoção de Relação de Medicamentos Essenciais (Rename)**

São os medicamentos considerados básicos e necessários para atender a maioria dos problemas da população, e devem estar disponíveis conforme sua necessidade e em formas farmacêuticas apropriadas. Eles compõem a relação de referência nacional, a qual direcionará a produção farmacêutica. Esta listagem, denominada de Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), está em constante atualização a fim de contemplar os medicamentos necessários para o tratamento e controle da grande maioria das patologias que prevalecem em nosso país.



De acordo com o Conselho Federal de Farmácia, a

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) é uma lista de medicamentos que deve atender às necessidades de saúde prioritárias da população brasileira. Deve ser um instrumento mestre para as ações de assistência farmacêutica no SUS. Relação de medicamentos essenciais é uma das estratégias da política de medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS) para promover o acesso e uso seguro e racional de medicamentos. [...] foi adotada há mais de 25 anos, em 1978, pela OMS e continua sendo norteadora de toda a política de medicamentos [...] e de seus países membros. (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018.)

Sendo assim, esta relação é padronizada para todos os estados e municípios, e deve servir de base para a prescrição e o abastecimento dos medicamentos no âmbito do SUS.



Saiba quais são os medicamentos que fazem parte do Rename na publicação do Ministério da Saúde que está disponível no seguinte endereço: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf)>.

Veja a seguir a apresentação feita pelo Ministro da Saúde sobre as principais atualizações que serão implementadas pelo Ministério da Saúde na Rename para 2018: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/25/Nova-Rename-Portal.pdf>>.

Segundo Alexandre Penido, a nova organização da Rename norteará a oferta local da assistência farmacêutica no país. Para os profissionais de saúde, a relação facilita a indicação de tratamento adequado, e para os usuários do SUS, a lista aponta os medicamentos adequados para o tratamento e onde buscá-los. E, para o poder judiciário e órgãos de controle, a padronização oferece transparência sobre os responsáveis por garantir a assistência farmacêutica em casos de ações judiciais.

## Regulamentação Sanitária de Medicamentos

São enfatizadas as questões relacionadas ao registro de medicamentos e autorização para o funcionamento de empresas, e ainda as restrições ou exclusões de medicamentos que se apresentem inadequados para uso com base em informações de farmacovigilância.

A promoção do uso de medicamentos genéricos deve também receber uma atenção especial, cabendo ao gestor federal identificar ferramentas que favoreçam o uso destes produtos, como a obrigatoriedade da adoção da denominação genérica nos editais, propostas, contratos e notas fiscais, assim como nas compras e licitações públicas realizadas pela administração pública, a adoção de exigências específicas para o aviamento de receita médica ou odontológica, a apresentação da denominação genérica nas embalagens, rótulos, bulas, prospectos, textos e demais materiais de divulgação e informação médica.



Reflita

Para conhecer melhor a Política Nacional de Medicamentos, acesse: BRASIL. Política nacional de medicamentos. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf)>. Acesso em: 25 jun. 2018.

## Reorientação da Assistência Farmacêutica

É a orientação que não se limita à aquisição e à distribuição de medicamentos, mas também a todas as atividades relacionadas à promoção do acesso da população aos medicamentos essenciais (atividades de seleção, programação, aquisição, armazenamento e distribuição de medicamentos, além de controle da qualidade e utilização).

## Promoção do Uso Racional de Medicamentos

Nesta diretriz, a prioridade é a informação em relação à repercussão social e econômica do receituário médico sobre o tratamento do paciente. Paralelamente, enfatiza também o processo educativo aos pacientes (usuários) sobre os riscos da

automedicação, da interrupção ou troca da medicação prescrita e da necessidade de receita para compra de medicamentos tarjados. Estas informações devem ser dirigidas aos prescritores e aos dispensadores de medicamentos.

### **Desenvolvimento Científico e Tecnológico**

Consiste na revisão das tecnologias para a formulação farmacêutica e promoção das pesquisas na área, incentivando a integração entre universidades, instituições de pesquisa e empresas do setor produtivo. Prevê também a continuação e expansão do apoio de pesquisas que visam ao aproveitamento do potencial da flora e fauna nacionais, o estímulo a medidas de apoio ao desenvolvimento de tecnologia de produção de fármacos, principalmente os que compõe a lista da Rename, e o incentivo à sua produção nacional, a fim de garantir o fornecimento ao mercado interno e a consolidação e expansão do parque produtivo instalado no país.

### **Promoção da Produção de Medicamentos**

Concentra esforços a fim de estabelecer uma articulação efetiva nas atividades de produção de medicamentos da Rename. Para isso, busca utilizar a capacidade dos laboratórios oficiais para atender as necessidades de medicamentos essenciais, em especial os de atenção básica.

Sobre os medicamentos genéricos, o Ministério da Saúde e demais ministérios e esferas de Governo deverão estimular a fabricação desses produtos incluindo, também, a produção das matérias-primas e dos insumos necessários para esses medicamentos.

### **Garantia da Segurança, Eficácia e Qualidade dos Medicamentos**

É o cumprimento da regulamentação sanitária, destacando as atividades de inspeção e fiscalização utilizadas para a verificação regular e sistemática, a fim de cumprir os regulamentos de boas práticas de fabricação conforme os preceitos estabelecidos na Lei nº 8.080/90 e em legislações complementares.

### **Desenvolvimento e Capacitação de Recursos Humanos**

É importante tratar do aperfeiçoamento e preparo contínuos das

pessoas envolvidas nos diferentes planos, programas e atividades que operacionalizam a Política Nacional de Medicamentos. O setor de saúde deve dispor de recursos humanos com qualidade e quantidade suficientes. Estas atividades são de responsabilidade das três esferas gestoras do SUS.

É importante ainda ressaltar que todas estas diretrizes estão em implementação através de ações específicas, projetos ou programas. Dentre as medidas já adotadas, destacam-se a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pela Lei nº 9.782, e o estabelecimento de medicamento genérico no Brasil, pela Lei nº 9.787.

## Sem medo de errar

Prezados alunos, vimos nesta seção, em nossa situação-problema, a situação de alunos do sexto período do curso de Farmácia que discutem sobre a implementação de uma semana científica voltada à atenção farmacêutica direcionada à comunidade local. Dessa forma, surgiu entre os participantes do grupo a necessidade de se conhecer melhor esse contexto, pois um dos alunos assegurou ser imprescindível obter informações sobre as políticas públicas direcionadas para favorecer o acesso da população à medicamentos.

Esta seção visa salientar que neste contexto há políticas públicas voltadas a permitir o acesso da população aos medicamentos. O Ministério da Saúde, em 2017, avaliou e consolidou ferramentas políticas e administrativas (leis, portarias, decretos, etc.) relacionados ao SUS, alocando-as em seis portarias. A Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017, estabelece a Política Nacional de Medicamentos no anexo XXVII como parte essencial da Política Nacional de Saúde, e um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população. A PNM estabelece oito diretrizes para atingir esse propósito nas três esferas de governo: adoção de relação de medicamentos essenciais; regulamentação sanitária de medicamentos; reorientação da assistência farmacêutica; promoção do uso racional de medicamentos; desenvolvimento científico e tecnológico; promoção da produção de medicamentos; garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos e desenvolvimento e capacitação de recursos humanos.

### Medicamentos de alto custo

#### Descrição da situação-problema

Um paciente, após passar em consulta com o seu médico, recebeu a prescrição de um medicamento para tratamento da patologia diagnosticada. Ao pesquisar o preço do medicamento prescrito, espantou-se devido ao seu custo elevado. O farmacêutico, então, orientou o paciente a procurar a Unidade de Saúde mais próxima do seu bairro para tentar obter o medicamento pelo SUS. Diante desta situação, como o farmacêutico deveria orientar esse paciente? Será que o paciente conhece o programa de medicamentos de alto custo e sabe como proceder para ter acesso a este medicamento?

#### Resolução da situação-problema

Os medicamentos de alto custo são assim chamados por apresentarem elevado valor unitário, ou por tornarem-se excessivamente caros devido ao caráter crônico (de longa duração) do tratamento.

Para ter acesso a esses medicamentos, o paciente deve procurar a Unidade Básica de Saúde mais próxima de sua casa com a prescrição médica em mãos. Na Unidade, o farmacêutico verificará se o medicamento prescrito faz parte do programa de alto custo e, em caso positivo, solicitará ao paciente os seguintes documentos:

- Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica, original, preenchido de forma completa e legível pelo médico responsável pelo atendimento ao paciente.
- Prescrição de medicamento original, em duas vias, elaborada de forma completa e legível, pelo médico responsável pelo atendimento ao paciente.
- Cópia dos seguintes documentos pessoais: documento de identidade, comprovante de residência com CEP e Cartão Nacional de Saúde (CNS).
- Cópia dos exames, que podem variar de acordo com a medicação prescrita.

- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

Todos estes documentos são enviados para a Farmácia Estadual de Referência, que analisará o processo e, se este for aprovado, o medicamento é enviado em cerca de 15 dias.

Veja a lista completa de medicamentos no seguinte endereço: <<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331122392Medicamentos%20Excepcionais.pdf>>.

## Faça valer a pena

**1.** Políticas públicas são um conjunto de ações e programas desenvolvidos pelo Estado, através dos seus governos, com a finalidade de garantir e colocar em prática os direitos previstos na Constituição Federal.

Com relação às políticas públicas é correto afirmar:

- a) Trata-se de uma série de privilégios políticos de uma pequena parcela da população que conseguiu o correspondente aos deveres assegurados na Constituição.
- b) Afetam todos os cidadãos, principalmente os de elevada classe social, e abrangem também outras áreas como educação, saúde, segurança, mobilidade, meio ambiente e habitação.
- c) São ferramentas utilizadas para resolver ou maximizar um problema público, visto que são normas interpretadas de maneira a facilitar a vida de uma classe privilegiada.
- d) Constituem uma diretriz voltada para impedir que problemas públicos aconteçam, tornando o governo uma entidade mais respeitada a partir da sua utilização.
- e) São conjuntos de programas, ações e decisões tomadas pelos governos nacional, federal e estadual com o objetivo de assegurar determinado direito de cidadania para a sociedade ou certo segmento.

**2.** Conforme a Portaria nº 3.916/GM de 30 de outubro de 2008, a Política Nacional de Medicamentos (PNM), como parte essencial da Política Nacional de Saúde, constitui-se em um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população.

Com base na Política Nacional de Medicamentos assinale a alternativa correta:

- a) Tem por objetivo garantir a segurança necessária, a eficácia e qualidade dos medicamentos, promover o uso racional e o acesso à população

carente daqueles considerados essenciais.

b) Entrou em prática no início de 1979 e quando foram criados também o SUS e outras autarquias ministeriais para promoção do bem-estar da população.

c) Até o mês de abril do ano seguinte ao seu início, praticamente 99% dos municípios brasileiros foram qualificados para receber os recursos financeiros, a fim de cumprir as metas de assistência farmacêutica.

d) A aquisição de medicamentos essenciais de saúde mental, medicamentos de alto custo e todos aqueles adquiridos diretamente pelo Ministério da Saúde para programas estratégicos como aids, hanseníase e tuberculose, entre outros, é uma meta da assistência farmacêutica, que contempla a Política Nacional de Medicamentos.

e) Foi criada para ofertar à população medicamentos específicos para o câncer e aqueles indispensáveis para atender aos problemas de saúde da população.

**3.** Para garantir o acesso da população aos medicamentos com qualidade, eficácia e baixo custo, os gestores do SUS devem garantir que as ações para este fim sejam baseadas em diretrizes; sendo assim, a PNM estabelece oito diretrizes para atingir seus propósitos nas três esferas de governo.

Sobre as diretrizes da Política Nacional de Medicamentos é correto afirmar:

a) Na diretriz Adoção de Relação de Medicamentos Essenciais, são considerados medicamentos essenciais os considerados básicos e necessários para atender à minoria dos problemas da população.

b) A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) é uma lista de medicamentos que deve atender às necessidades de saúde prioritárias da população brasileira. Deve ser um instrumento mestre para ações não direcionadas.

c) Na Regulamentação Sanitária de Medicamentos são enfatizadas as questões relacionadas ao registro de medicamentos e autorização para o funcionamento de empresas, e ainda as restrições ou inclusões de medicamentos que se apresentem inadequados.

d) Na Promoção do Uso Racional de Medicamentos a prioridade é a informação em relação à repercussão social e econômica do receituário médico sobre o tratamento do paciente. Paralelamente, enfatiza também o processo educativo aos pacientes (usuários) sobre os riscos da automedicação, entre outros.

e) O Desenvolvimento e Capacitação de Recursos Humanos diz respeito ao desenvolvimento e capacitação esporádicas das pessoas envolvidas nos diferentes planos, programas e atividades que operacionalizam a Política Nacional de Medicamentos



# Seção 1.3

## Atenção à saúde

### Diálogo aberto

Caro aluno,

Vamos encerrar essa unidade reencontrando nossos alunos em função da organização da semana científica voltada para atenção farmacêutica no contexto do SUS e suas políticas e diretrizes. Alguns temas vieram à tona durante discussões do grupo, na tentativa de formular a organização do evento.

Doenças cardiovasculares, diabetes e problemas respiratórios, entre outras disfunções, são responsáveis por grande parte das mortes antes dos 70 anos, além da perda da qualidade de vida. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde realizada pelo IBGE em 2013, as doenças crônicas não transmissíveis respondem por 70% das causas de morte no Brasil. Também foi avaliada nessa pesquisa a expectativa de vida ao nascer, que passou de 71,2 anos em 2003 para 74,9 anos em 2013, e sabe-se que o envelhecimento populacional traz desafios aos sistemas de saúde; no período da pesquisa, os idosos eram 13,2% da população brasileira. Outro ponto que podemos citar é o gasto do governo com medicamentos, sendo a principal fonte de despesas para os sistemas públicos de saúde. Segundo dados pesquisados pelo Governo Federal, cerca de R\$ 34 bilhões foram gastos entre 2006 e 2013; parte desses medicamentos de alto custo, como os imunossupressores e os antineoplásicos, e também alguns de uso crônico, como antidiabéticos, tiveram um aumento de 190% em relação ao início da pesquisa. É possível afirmar que as dificuldades enfrentadas pelos sistemas de atenção em saúde estão relacionadas à falha na avaliação das condições de saúde da população e consequente provisão inadequada da atenção à saúde?

Para ajudar a responder essa questão, nessa seção discutiremos sobre a organização da atenção à saúde e introduziremos alguns conceitos sobre assistência farmacêutica. Estude os pontos apresentados na unidade, pensando no perfil populacional de hoje e tentando visualizar se o modelo de atendimento é eficiente hoje,

e como ele será daqui alguns anos. Dedique seu tempo aos estudos e à leitura do material e busque informações para aprofundar seus conhecimentos nesse tema tão abrangente. Bons estudos!

## Não pode faltar

### Modelos de Atenção à Saúde

Uma das definições aceitas para atenção “é aplicação cuidadosa da mente a alguma coisa, concentração ou cuidado” (FERREIRA, 2009, p. 219). Esse conceito pode ser facilmente transportado para a saúde? Ou seja, de que forma o sistema de saúde está organizado para o cuidado em saúde?

A crise da Previdência Social na década de 1980, somada à pressão popular por um modelo de atenção à saúde democrático - com participação popular, universalização do sistema e de caráter público - e o fim do regime militar em 1985, fortaleceram os movimentos sanitários e culminaram com a 8ª Conferência Nacional de Saúde, que apresentou as propostas de modelos de atenção em saúde com os princípios de uma reforma sanitária, ficando nesta conferência definida a necessidade de criação de um sistema de saúde único.

Em 1988, com a publicação da Constituição Federal, ficou definida então a regionalização como forma de organizar as redes de atenção à saúde e garantir a universalidade, integralidade e equidade preconizadas como princípios desse novo sistema de saúde.



### Assimile

“Os sistemas de atenção à saúde devem ser organizados de modo eficaz, para que seu funcionamento esteja direcionado às necessidades de saúde da população”. (OLIVEIRA, 2016, [s.p.]).

Vale lembrar que as necessidades de saúde são identificadas por meio do acompanhamento dos condicionantes e determinantes sociais de saúde.

Figura 1.1 | Campos de atuação da atenção à saúde



Fonte: adaptada de Brasil (2011, p. 88).

Atualmente, a atenção à saúde está fundamentada na atenção básica, sendo essa definida pela Política Nacional de Atenção Básica como o conjunto de ações para promoção, proteção, prevenção, diagnóstico e tratamento, reabilitação e manutenção da saúde, realizadas tanto no âmbito individual como no coletivo.

### **Redes de Atenção à Saúde no SUS**

Para garantir a atenção integral, foram criadas as Redes de Atenção à Saúde, a partir da avaliação epidemiológica e demográfica, com o objetivo de melhor atender as necessidades da população.

Podemos definir Rede de Atenção à Saúde como estrutura organizacional do sistema de atenção à saúde, formada pelos serviços e equipamentos, e como eles se relacionam para assegurar a cobertura dos serviços, garantindo a integralidade de assistência.

Para entrar na organização das redes, vamos compreender o que é transição epidemiológica. A população passa por mudanças em relação à frequência, ocorrência e distribuição territorial das doenças, a índices de mortalidade e prognóstico de doenças, os quais acompanham as características das comunidades e o seu desenvolvimento, além do envelhecimento populacional, o que leva ao aumento de doenças crônicas. Paralelamente a isso, ocorre o desenvolvimento científico e tecnológico, a criação de novas drogas e técnicas de diagnóstico, resultando na situação de saúde corrente. Atualmente temos no Brasil a “tripla carga de doenças”, ou seja, não mais a preocupação com doenças infecciosas características de países em desenvolvimento, mas a presença concomitante de vários agravos de saúde, como por exemplo:

- Doenças infecciosas e relacionadas a necessidades e carências.
- Doenças crônicas (corroborando com a tendência mundial).
- Ressurgimento de algumas doenças (dengue e febre amarela, por exemplo).
- Surgimento de enfermidades emergentes.
- Presença de doenças associadas.



Refleta

A situação epidemiológica do Brasil envolve, em diversos casos, a interrelação das infecções, a desnutrição e problemas de saúde, além de fatores de risco como tabagismo, sobrepeso, falta de atividade física, abuso de álcool, uso de drogas ilícitas, má alimentação e causas externas como violência, habitação, condições de trabalho, entre outras. Você já pensou como as equipes multidisciplinares podem atuar tentando minimizar esses fatores? Como o farmacêutico por exemplo, um profissional que consegue estabelecer um vínculo de proximidade com o paciente, pode atuar ativamente na atenção à saúde desse público?

A análise sistematizada dessas variáveis permite, então, o estabelecimento de uma organização de sistemas de saúde coerentes com a situação de saúde local. São dois tipos básicos de organização: os fragmentados e os integrados (Quadro 3.1).

Sistemas Fragmentados	Sistemas Integrados (redes de atenção)
Pontos de atenção à saúde isolados, não integrados e sem coordenação da atenção.	Pontos de atenção coordenados pela atenção primária.
Não oferecem atenção contínua à população.	Assistência contínua e integral.
Estrutura hierárquica por níveis de complexidade crescente.	Sistema poliárquico.
Ênfase nas ações curativas e reabilitação.	Ênfase nas ações preventivas.

Fonte: elaborado pelo autor.

Em 2010 foi publicada a Portaria nº 4279, que estabelece as diretrizes para organização da rede de atenção à saúde no SUS, com objetivo de diminuir a fragmentação da atenção por meio da integração sistêmica, centralizando as ações na atenção primária, que deve solucionar de forma efetiva os problemas mais comuns de saúde e coordenar os demais pontos de atenção (BRASIL, 2010).



### Exemplificando

Os pontos de atenção à saúde são espaços onde são oferecidos serviços de saúde, como: unidades básicas e ambulatoriais, centros de hemoterapia, centros de reabilitação, domicílios, etc.

Esses pontos de atenção à saúde tem a mesma importância, sendo uma diferença entre eles a presença de determinadas tecnologias. São elas a atenção especializada (ambulatorial ou hospitalar) e atendimento de urgências.

Dessa forma, os modelos de atenção à saúde são modelos de organização do funcionamento das redes de saúde, considerando os riscos ao dividir as populações para atendimento, acompanhando os determinantes sociais de saúde e as informações epidemiológicas para direcionar as ações.

O modelo adotado para atenção à saúde deve estar fundamentado na Atenção Básica à Saúde (ABS). Essa ABS deve ser capaz de gerenciar doenças crônicas como o diabetes, a

depressão, e doenças infectocontagiosas como HIV, para não se tornar obsoleto. Em nosso sistema de saúde, o principal modelo para organizar a atenção básica é a estratégia Saúde da Família.

### Política Nacional de Atenção Básica

Aprovada em outubro de 2011, trata de diretrizes para reorganização da atenção básica, estratégia Saúde da Família e programas de agentes comunitários, utilizando as tecnologias de cuidado para auxiliar na manutenção das necessidades de saúde e orientada pelos princípios da universalidade, integralidade, equidade e participação social.

É de responsabilidade das três esferas de gestão trabalhar para que a Política Nacional de Atenção Básica seja executada conforme especificado.

#### ! Atenção

A responsabilidades do Ministério da Saúde e dos governos estaduais e municipais podem ser consultadas no seguinte material: BRASIL. **Política Nacional de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_atencao\\_basica.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_basica.pdf)>. Acesso em: 22 abr. 2018.

A atenção básica deve ser:

- Desenvolvida por meio de práticas de cuidado e gestão.
- Participativa.
- Elaborada contemplando trabalho em equipes.
- Organizada em territórios de atendimento.
- Descentralizada.
- A porta de entrada da rede de atenção.

Quadro 1.2 | Resumo dos fundamentos e Diretrizes da Atenção Básica

#### FUNDAMENTOS E DIRETRIZES DA ATENÇÃO BÁSICA

I – Adstrição do território: delimitação de territórios de atendimento, para permitir planejamento e programação.

II – Acesso universal e contínuo: ser a porta de entrada preferencial para acolhimento e resolução da maioria dos problemas de saúde da população e, se necessário, poder encaminhar para outros pontos de atendimento da rede.

III – Adscriver usuários: inscrever os usuários e criar vínculo entre estes e equipes, para garantir a continuidade do tratamento e acompanhamento das intervenções. Essas atividades possibilitam ajustes e diminuição de problemas decorrentes do tratamento.

IV – Coordenar a integralidade: integrar as ações, realizar ações de promoção, prevenção e vigilância em saúde, além das ações de tratamento e reabilitação. Ações realizadas de modo multiprofissional e interdisciplinar com foco no cuidado integral.

V – Participação dos usuários: deve ser estimulada para ampliar a autonomia e a construção do autocuidado.

Fonte: adaptado de Brasil (2012 p. 22-25).

O esquema a seguir demonstra um resumo das funções da atenção básica dentro das redes de atendimento.

Figura 1.2 | Funções da atenção básica no funcionamento das redes de atenção à saúde

<b>Ser base</b>
Ser a modalidade de atenção, altamente descentralizada. Requer a participação no cuidado.
<b>Ser resolutiva</b>
Identificar as necessidades e riscos, planejar o uso das tecnologias de modo efetivo e contruir vínculos de intervenção.
<b>Coordenar o cuidado</b>
Realizar a gestão da terapia e acompanhar o fluxo de usuários entres os pontos de atendimento. Atuar como centro de comunicação.
<b>Ordenar as redes</b>
Conhecer as necessidades regionais e organizar os pontos de atenção.

Fonte: elaborada pelo autor.

Recomenda-se que a atenção básica seja realizada em unidades de atenção básica devidamente instaladas e cadastradas, podendo ser terrestres ou fluviais, e que disponibilizem, entre outras áreas:

- Consultório médico/enfermagem.
- Consultório odontológico.
- Sala multiprofissional e de atividades coletivas.
- Área para vacinação.
- Área para dispensação de medicamentos.
- Sala de inalação.
- Sala de coletas.
- Sala de curativos.
- Sala de observação.

Vale ressaltar que o modelo principal de atenção básica é a Estratégia de Saúde da Família (ESF), que tem como objetivo auxiliar na reorganização da atenção básica, sendo as atividades da ESF divididas entre as equipes da estratégia e núcleos de apoio (NASF).

Outro requisito descrito para esse modelo de atenção básica é a educação permanente, sendo considerada estratégica do ponto de vista de melhoria contínua do atendimento oferecido.



### Pesquise mais

Para atender a necessidade de educação permanente dos profissionais que atuam no SUS, foi criada em 2010 a Universidade Aberta do SUS. Saiba mais sobre a UNA-SUS e os diversos materiais e cursos que são disponibilizados gratuitamente. BRASIL. **UNA-SUS Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde**. Ministério da Saúde. [S.l.], 2010. Disponível em: <<https://www.unasus.gov.br/>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

## Assistência Farmacêutica no SUS

A assistência farmacêutica é parte fundamental dos sistemas de saúde. É quase impossível pensar em tratamentos sem imaginar o uso de medicamentos, os quais estão em todos os níveis de assistência, desde o atendimento básico ao mais especializado, nos diagnósticos e inclusive na prevenção e profilaxia.

A Portaria nº 3916/GM de 30 de outubro de 1998 define a assistência farmacêutica como o conjunto de ações relacionadas com o medicamento, desde o abastecimento, conservação e controles, até a segurança do paciente, englobando a eficácia terapêutica, o acompanhamento e avaliação da utilização, educação



permanente dos profissionais, dos pacientes e da comunidade, com o objetivo de promover o uso racional dos medicamentos. Quando falamos de SUS, o objetivo principal da assistência farmacêutica é garantir o abastecimento e uso racional de medicamentos nas Unidades Básicas de Saúde, especialmente pelas ações da gestão técnica do medicamento (Figura 3.2).

Em 2004 foi aprovada a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (Resolução CNS nº 338/04), para nortear a formação de políticas setoriais de medicamentos, ciência e tecnologia, e outras atividades inerentes à profissão, com os seguintes objetivos:

- Garantir acesso às ações em saúde, inclusive assistência farmacêutica.
- Manutenção da assistência farmacêutica no âmbito do SUS e em seus níveis de atenção.
- Qualificar os serviços de assistência farmacêutica nas diversas esferas do governo e desenvolver recursos humanos.
- Modernização.
- Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).
- Promover o uso racional de medicamentos.

O farmacêutico, dentro do Sistema Único de Saúde, exerce funções tanto assistenciais como gerenciais. As atividades gerenciais estão relacionadas especialmente à logística do medicamento, já as assistenciais têm foco no usuário, avaliando uso, efetividade do tratamento e uso racional de medicamentos.

**As ações técnico-gerenciais são estruturadas para dar conta da logística do ciclo do medicamento, enquanto as ações técnico-assistenciais têm como foco central de ação o utente e como ator principal o farmacêutico, que, ressignificando seu ser, seu saber e o seu fazer reelabora suas estratégias e métodos de trabalho. (CORRER et al, 2011, p. 42)**



Quadro 1.3 | Resumo das ações gerencias e assistências do farmacêutico dentro do Sistema Único de Saúde

Ações técnico-gerencias	Ações técnico-assistenciais
Planejamento, estruturação e organização da assistência farmacêutica no município.	Identificar necessidades da população (junto com equipes de saúde da família).
Acompanhar, executar e assegurar as compras e o recebimento adequados dos medicamentos.	Realizar ações educativas e participar de ações em saúde.
Promover a distribuição correta.	Realizar intervenções e mediar contato com prescritores para evitar RAM (reações adversas aos medicamentos).
Participar da elaboração das Remume (relação municipal de medicamentos essenciais).	Realizar visitas domiciliares e atendimentos individuais, se necessário.
Definir e acompanhar necessidades de fracionamento e manipulação dos medicamentos.	Elaborar planos terapêuticos e realizar dispensação especializada e acompanhamento farmacoterapêutico, conciliação medicamentosa e trabalho multidisciplinar, visando adesão ao tratamento.
Elaborar e divulgar material técnico (informes, protocolos, procedimentos operacionais, etc) e promover treinamentos.	Promover educação em saúde e treinamentos para todos envolvidos com medicamentos.
Realizar estudos de utilização de medicamentos.	Participar de outras ações, inclusive de práticas complementares.
Criar ações para disciplinar prescrição.	

Fonte: adaptado de CRFMG, 2011 (p. 6-10).

### Ciclo da Assistência Farmacêutica

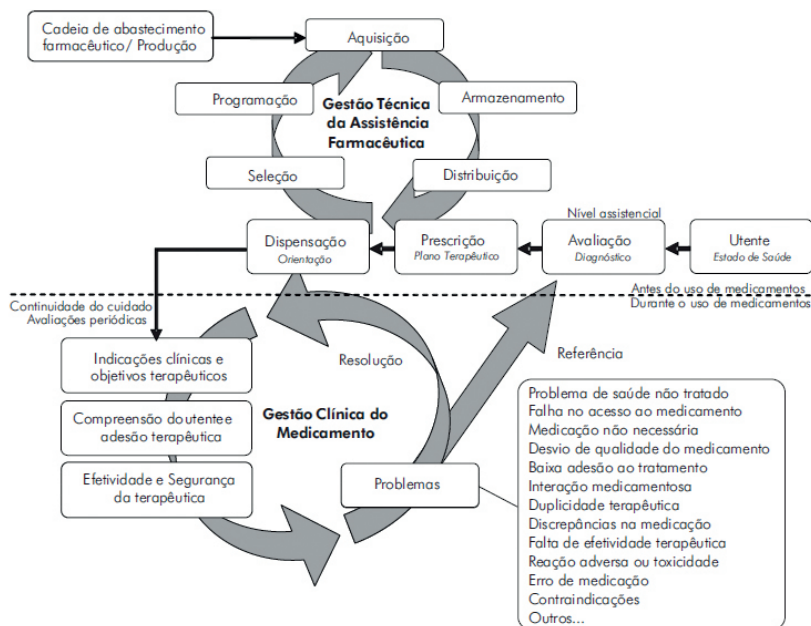
É um sistema que tem como objetivo promover o uso racional e o acesso aos medicamentos e engloba as ações de seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação e sua relação com a atenção à saúde. Podemos dividir as ações de assistência farmacêutica em duas etapas bem definidas: as relacionadas à gestão técnica da assistência farmacêutica, relativas ao período anterior à utilização do medicamento e que envolvem

a cadeia de abastecimento, e as relacionadas à gestão clínica, que acontecem durante e após o uso dos medicamentos.

São objetivos da gestão clínica:

- Avaliação do acesso aos medicamentos.
- Dar responsabilidade ao usuário quanto ao autocuidado.
- Concordância e adesão ao tratamento.
- Melhor custo-benefício (redução do desperdício).
- Manejo de problemas relacionados aos medicamentos.
- Aumento da efetividade terapêutica.
- Destino adequado aos medicamentos e outros resíduos de saúde.

Figura 1.3 | Modelo lógico-conceitual da assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde



Fonte: Correr et al. (2011, p. 41).

Para uma efetiva assistência farmacêutica, é importante avaliar a importância do farmacêutico e os conhecimentos necessários, para que a formação do profissional seja direcionada ao cuidado

e melhoria da qualidade de vida individual e coletiva. A formação generalista com foco na prática clínica tem procurado suprir essas lacunas, que deverão estar alinhadas aos modelos de assistência à saúde, para melhorar a oferta de medicamentos aos usuários, organizar os serviços baseados em dados epidemiológicos e avaliar continuamente os serviços oferecidos.

## Sem medo de errar

Como vimos, o Brasil gasta bilhões em medicamentos, sendo as doenças cardiovasculares, diabetes, problemas respiratórios e outras doenças crônicas responsáveis por 70% das mortes no Brasil (dados de 2013). Com o envelhecimento da população, essa situação tende a piorar, pois as doenças crônicas são prevalentes na população idosa, e com isso voltamos à nossa situação-problema referente à avaliação da condição de saúde da população, para que seja possível traçar as estratégias de enfrentamento do envelhecimento da população. Podemos afirmar que o modo que os sistemas de saúde enfrentam as doenças crônicas não é eficiente, especialmente na abordagem referente à atenção básica? Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), um dos grandes problemas da crise dos sistemas de saúde está relacionado ao modo como as doenças crônicas são enfrentadas.

A OMS listou 10 mitos, ou seja, pensamentos equivocados quanto às doenças, crônicas, os quais foram citados em um debate sobre a crise contemporânea da saúde. Entre eles estão os seguintes:

- As doenças crônicas afetam principalmente os países de alta renda.
- Os países menos desenvolvidos devem se preocupar com doenças infecciosas em primeiro plano.
- Os ricos são mais propensos a ter doenças crônicas.
- Os idosos e homens são os mais afetados.
- As doenças crônicas não podem ser prevenidas.

Esses são alguns exemplos de visão errada sobre as doenças crônicas. Para consultar a lista completa, você pode ter acesso ao debate promovido pela CONASS em 2014, disponível no seguinte endereço: <[www.conass.org.br/biblioteca/pdf/conass-debate-n3](http://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/conass-debate-n3).

pdf> (BRASIL, 2014). Segundo esse material, a demanda assistencial crescerá em 20% nos próximos cinco anos, aumento causado em grande parte pelas doenças crônicas, e uma das propostas para resolver esse problema é a assistência integral, intervindo antes que o paciente busque os atendimentos de emergência.

Somando-se esses dados com os já fornecidos sobre os gastos com medicamentos, concluímos aqui a importância do farmacêutico no uso racional de medicamentos, provendo informação, melhorando a adesão, diminuindo os riscos de efeitos indesejados e intoxicações com o uso de medicamentos e garantindo a fornecimento adequado de medicamentos, entre outras ações.

## Avançando na prática

### Ciclo de Assistência Farmacêutica

#### Descrição da situação-problema

O ciclo da assistência farmacêutica apresenta duas fases bem distintas: a relacionada com a logística do medicamento e a relacionada com a clínica. A primeira etapa é multidisciplinar, e tem como objetivo principal a provisão de medicamentos.

A segunda etapa, clínica, requer uma presença mais intensiva do farmacêutico, atuando no acompanhamento da farmacoterapia e na farmacovigilância, visando os resultados do tratamento.

Você já viu ou participou, dentro do Sistema Único de Saúde, de ações clínicas do ciclo de assistência farmacêutica? Isso tem ocorrido nas unidades de atendimento?

#### Resolução da situação-problema

O governo tem aumentando o investimento em assistência farmacêutica de R\$ 2 bilhões em 2003 para R\$12 bilhões em 2013, e com o objetivo de integrar a assistência farmacêutica às redes de atenção à saúde foi criado o Programa Nacional de Qualificação da Assistência Farmacêutica (Qualifarsus). Esse programa é uma estratégia pública que visa promover o uso racional de medicamentos, contemplando os dois eixos da assistência farmacêutica: o técnico-

gerencial e o técnico-assistencial, para garantir um atendimento farmacêutico de qualidade. Dentre as ações está a atenção farmacêutica ou farmácia clínica, como atividade dentro da área técnico-assistencial, que já vem sendo implementada em diversas unidades de atendimento, além de outros eixos de atenção, como educação e informação.

Acesse o material completo sobre o Qualifarsus pelo link: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/qualifarsus\\_programa\\_nacional\\_qualificacao\\_farmaceutica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/qualifarsus_programa_nacional_qualificacao_farmaceutica.pdf)> (BRASIL, 2016b).

## Faça valer a pena

**1.** Assistência Farmacêutica é o conjunto de ações voltadas para a promoção, proteção e recuperação da saúde, individual ou coletiva, em que o medicamento é o insumo essencial. Visa o acesso e o uso racional aos medicamentos.

Essa definição do CNS está descrita na Política Nacional de Assistência Farmacêutica (Resolução CNS no. 338, de 06 de maio de 2004).

Dentre os objetivos descritos nessa política, não podemos considerar como um objetivo da assistência farmacêutica:

- a) Avaliação do acesso aos medicamentos e redução do desperdício.
- b) Prescrição de medicamentos não tarjados e para casos agudos, por enfermeiros e farmacêuticos, visando diminuir as filas de atendimento.
- c) Manejo de problemas relacionados aos medicamentos.
- d) Provisão ao usuário de informações, para que ele possa se responsabilizar por seu autocuidado.
- e) Participação das atualizações da Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais).

**2.** As atividades de assistência Farmacêutica no SUS são organizadas nos âmbitos gerenciais e assistenciais. As atividades gerenciais têm como objetivo garantir à população o acesso a medicamentos essenciais padronizados.

As etapas do ciclo da assistência farmacêutica gerenciais são:

- a) Seleção, aquisição, armazenamento e entrega.
- b) Aquisição, armazenamento e padronização.
- c) Seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação.

- d) Aquisição, armazenamento, distribuição e entrega.
- e) Avaliação, prescrição e dispensação.

**3.** A atenção à saúde está fundamentada na atenção básica, sendo essa definida pela Política Nacional de Atenção Básica como o conjunto de ações para promoção, proteção, prevenção, diagnóstico e tratamento, reabilitação e manutenção da saúde, realizadas tanto no âmbito individual como no coletivo.

Sobre a atenção à saúde podemos afirmar:

- a) A atenção à saúde somente é eficaz se fragmentada, dividindo o atendimento em primário e especializado, independentes, de modo a distribuir de maneira racional os recursos.
- b) Os pontos de atenção à saúde, como os centros de hemoterapia e laboratórios de análise, são externos às redes de atenção, sendo pontos de apoio de menor importância.
- c) A atenção básica deve ser desenvolvida por meio de práticas de cuidado e gestão, com o trabalho focado nas equipes médicas que centralizam as decisões no cuidado.
- d) A atenção básica é organizada em territórios de atendimento, sendo a porta de entrada da rede de atenção à saúde.
- e) A assistência farmacêutica não faz parte da atenção básica, sendo uma atividade especializada e segregada da rede de atendimento.

# Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Promoção da Saúde e Prevenção de Riscos e Doenças**. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/index.php/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-da-operadora/286--promocao-da-saude-e-prevencao-de-riscos-e-doencas>>. Acesso em 14 mar. 2018.

ANDRADE, D. Políticas Públicas: o que são e para que existem. **Politize**. Fev. 2016. [S.l., sp.]. Disponível em: <[http://www.politize.com.br/politicas-publicas-o-que-sao/?gclid=eaiaiqobchmigft6kpmma2giveisrch1atqpjeaayaiaaegltvwvd\\_bwe](http://www.politize.com.br/politicas-publicas-o-que-sao/?gclid=eaiaiqobchmigft6kpmma2giveisrch1atqpjeaayaiaaegltvwvd_bwe)>. Acesso em: 27 mar. 2018.

ASSOCIAÇÃO PAULISTA PARA O DESENVOLVIMENTO DA MEDICINA. **Farmácia de alto custo**. [S.d., s.l., s.p.]. Disponível em: <<http://fac.spdmafiliadas.org.br/>>. Acesso em: 31 mar. 2018.

BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, 1990. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l8080.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm)>. Acesso em: 15 mar. 2018.

\_\_\_\_\_. **Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Brasília, 1998. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916\\_30\\_10\\_1998.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html)>. Acesso em: 9 maio 2018.

\_\_\_\_\_. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9782.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm)>. Acesso em: 9 maio 2018.

\_\_\_\_\_. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/Ccivil\\_03/leis/L9787.htm](http://www.planalto.gov.br/Ccivil_03/leis/L9787.htm)>. Acesso em: 9 maio 2018.

\_\_\_\_\_. **Política Nacional de Medicamentos**. Secretaria Nacional de Saúde. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 206-209, abr. 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-8910200000200018&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-8910200000200018&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 abr. 2018.

BRASIL. **Política nacional de medicamentos**. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf)>. Acesso em: 25 jun. 2018.

\_\_\_\_\_. **Sistema Único de Saúde**. V.1, 1 ed. Brasília: CONASS, 2011. Disponível em: <<http://www.conass.org.br/biblioteca/ccount/click.php?id=32>>. Acesso em: 22 abr. 2018.



\_\_\_\_\_. **Política Nacional de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <<http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/pnab>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

\_\_\_\_\_. **CONASS Debate – A crise contemporânea dos modelos de atenção à saúde**. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: CONASS, 2014. Disponível em: <<http://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/conass-debate-n3.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

\_\_\_\_\_. **A Atenção Primária e as Redes de Atenção à Saúde**. 1. ed. Brasília: CONASS, 2015. Disponível em: <<http://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/A-Atencao-Primaria-e-as-Redes-de-Atencao-a-Saude.pdf>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

\_\_\_\_\_. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília: Senado Federal, Coordenação de Edições Técnicas, 2016. Disponível em: <[https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/518231/CF88\\_Livro\\_EC91\\_2016.pdf](https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/518231/CF88_Livro_EC91_2016.pdf)>. Acesso em: 7 maio 2018.

\_\_\_\_\_. **QUALIFAR-SUS: Programa Nacional de Qualificação da Assistência Farmacêutica no Âmbito do Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/qualifarsus\\_programa\\_nacional\\_qualificacao\\_farmacutica.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/qualifarsus_programa_nacional_qualificacao_farmacutica.pdf)>. Acesso em: 18 maio 2018.

\_\_\_\_\_. **Princípios do SUS**. Ministério da Saúde, Sistema Nacional de Saúde, 2017. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude/principios-do-sus>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

\_\_\_\_\_. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2017**. Brasília, 2017. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf)>. Acesso em: 31 mar. 2018.

\_\_\_\_\_. **Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília, set. 2018. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002\\_03\\_10\\_2017.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html)>. Acesso em: 8 maio 2018.

\_\_\_\_\_. **Novo Rename**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/25/Nova-Rename-Portal.pdf>>. Acesso em: 31 de mar. 2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Rename**. [S.d., s.l., s.p.]. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/pagina.php?id=140>>. Acesso em: 9 maio 2018.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Cartilha de perguntas e respostas do SUS**. Disponível em: <<https://portal.cfm.org.br/images/stories/pdf/cartilhadosus.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE MINAS GERAIS. **A importância do farmacêutico no SUS - Suas Competências e Atribuições nas ações de Saúde Pública / Organizador CASP-CRF/MG**. 1. ed. Belo Horizonte: CRF/MG, 2011. Disponível em: <[http://www.crfmg.org.br/externo/profissional\\_empresa/downloads/2.pdf](http://www.crfmg.org.br/externo/profissional_empresa/downloads/2.pdf)>. Acesso em: 21 mai. 2018.

CORRER, C. J.; OTUKI, M. F.; SOLER, O. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 2, n. 3, p. 41-49, set. 2011. Disponível em: <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232011000300006&lng=pt&nrn=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232011000300006&lng=pt&nrn=iso)>. Acesso em: 22 abr. 2018.

FERREIRA, A. B. de H. **Novo dicionário Aurélio da língua portuguesa**. 4.ed. Curitiba: Editora Positivo, 2009.

LUZ, T. C. B. et al. Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, 2017. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0174616>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

MACHADO, C. V.; LIMA, L. D. de.; BAPTISTA, T. W. de F. Princípios organizativos e instâncias de gestão do SUS. In: OLIVEIRA, R. G. de; GRABOIS, V.; MENDES, W. V. (Org.). **Qualificação de gestores do SUS**. Rio de Janeiro: EAD/Ensp, 2009. Disponível em: <[http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt\\_339793983.pdf](http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt_339793983.pdf)>. Acesso em: 16 mar. 2017.

MENDES, E. V. **As redes de atenção à saúde**. 2.ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2011. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=servicos-saude-095&alias=1402-as-redes-atencao-a-saude-2a-edicao-2&Itemid=965](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=servicos-saude-095&alias=1402-as-redes-atencao-a-saude-2a-edicao-2&Itemid=965)>. Acesso em: 22 abr. 2018.

NEPHRP. **Educação Permanente em Saúde** - Infográfico Animado. Jul. 2017. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=2-E2We4CjDU>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

OLIVEIRA, L. C. F.; ASSIS M. M. A.; BARBONI, A. R. Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: da Política Nacional de Medicamentos à Atenção Básica à Saúde. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 3, p.3561-3567 nov. 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232010000900031](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000900031)>. Acesso em: 22 abr. 2018.

OLIVEIRA, N. R. de C. **Redes de atenção à saúde**: a atenção à saúde organizada em redes. UNA-SUS – Universidade Federal do Maranhão. São Luís, 2016. Disponível em: <<https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/7563?show=full>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

OUPERNEY, A. M.; NORONHA, J. C. Modelos de organização e gestão da atenção à saúde: redes locais, regionais e nacionais. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República. Vol. 3, p. 143-182, 2013. Disponível em: <<http://books.scielo.org/id/98kpw/pdf/noronha-9788581100173-06.pdf>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

PENIDO, A. RENAME 2018: Lista de medicamentos do SUS cresce 25%, com reinclusão de oncológicos e hospitalares. **Jornal Dia Dia**. Três Lagoas, 2017. Disponível em: <<http://jornaldiadia.com.br/2016/?p=349745>>. Acesso em: 29 mar. 2018.

PORTAL EDUCAÇÃO. **Definição de Educação em Saúde**. [S. d.]. Disponível em: <<https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/educacao/definicao-de-educacao-em-saude/32334>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

PORTAL EDUCAÇÃO. **SUS: Princípios e diretrizes**. [S. d.]. Disponível em: <<https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/medicina/sus-principios-e-diretrizes/38572>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

PORTAL SAÚDE DIRETA. **Medicamentos Excepcionais (Uso contínuo e alto custo)**. [S.d., s.l.]. Disponível em: <<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331122392Medicamentos%20Excepcionais.pdf>>. Acesso em: 9 maio 2018.

QUIMA, M. Assistência farmacêutica. **Ebah**. [S.d.]. Disponível em:<<http://www.ebah.com.br/content/ABAAE2hkAD/assistencia-atencao-farmacautica>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

RIBEIRO, P. S. Mas o que seria o SUS? Quais suas diretrizes e princípios gerais? **Brasil Escola**. Disponível em: <<https://brasilecola.uol.com.br/sociologia/mas-que-seria-sus-quais-suas-diretrizes-principios-gerais.htm>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

SEBRAE Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas. **Formulação de políticas públicas**. [S.l., s.p.]. 2014. Disponível em: <<http://www.sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/artigos/formulacao-de-politicas-publicas,e38b9e665b182410VgnVCM100000b272010aRCRD>>. Acesso em: 16 abr. 2018.

SOUZA, A. C. et al. Educação em saúde com grupo na comunidade: uma estratégia facilitadora da promoção da saúde. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. Porto Alegre, v. 26, n. 2, p. 147-153, ago. 2005. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/23558/000560718.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 11 abr. 2018.

TEIXEIRA, C. Os Princípios do Sistema Único de Saúde. **Conferências Municipal e Estadual de Saúde**. Salvador, jun. 2011. Disponível em: <[https://www.almg.gov.br/export/sites/default/acompanhe/eventos/hotsites/2016/encontro\\_internacional\\_saude/documentos/textos\\_referencia/07\\_principios\\_sistema\\_unico\\_saude.pdf](https://www.almg.gov.br/export/sites/default/acompanhe/eventos/hotsites/2016/encontro_internacional_saude/documentos/textos_referencia/07_principios_sistema_unico_saude.pdf)>. Acesso em: 14 mar. 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. **Módulo 1 - Introdução ao Curso de Gestão da Assistência Farmacêutica**. 2.ed. Florianópolis: UFSC, 2015. Disponível em: <<https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/3131>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

WHITE, L.; DUNCAN, G.; BAUMLE, W. **Fundamentos de Enfermagem Básica**: Tradução da 3ª edição norte-americana. 3. ed. São Paulo: Cengage, 2012.



# Estudos epidemiológicos e atenção farmacêutica

## Convite ao estudo

Prezado aluno, bem-vindo a mais uma unidade da disciplina Atualidades em Farmácia I. Nesta unidade, vamos trabalhar com os estudos epidemiológicos e discutir um pouco sobre a atenção farmacêutica, campo que está atualmente entre os mais promissores para atuação do farmacêutico. Também trataremos de conteúdos importantes e específicos que vão colaborar para sua formação interdisciplinar e auxiliar no desenvolvimento de atitudes e competências necessárias para que você exerça atividades de assistência e atenção farmacêutica dentro do âmbito do Sistema Único de Saúde.

Na presente unidade também abordaremos alguns aspectos de epidemiologia e os indicadores epidemiológicos, para entender a relação desses conhecimentos com a farmacoepidemiologia e seus campos de atuação. Neste contexto, não podemos esquecer que a "saúde é baseada em evidências". Vamos compreender o funcionamento da farmacovigilância, como se dá o processo de notificação e qual a importância desse monitoramento sobre os medicamentos e, para concluir, entraremos no tema da atenção farmacêutica, em que você se aprofundará nos conceitos deste serviço farmacêutico, sabendo diferenciá-lo da assistência farmacêutica, além de entender como está o panorama brasileiro a respeito desse tópico.

Para o contexto de aprendizagem, daremos destaque a um fármaco bastante conhecido: a talidomida. Esse medicamento causou diversos problemas à população pela falta de controle e de estudos que revelassem os perigos

envolvidos em seu uso. Em relação a este fármaco, vamos discutir os aspectos epidemiológicos, a farmacovigilância e as possíveis notificações relacionadas a ele, propondo um acompanhamento farmacoterapêutico que possa ser utilizado com os usuários deste medicamento, haja vista ele ainda ser empregado no tratamento de hanseníase, entre outras enfermidades. Quais aspectos que o farmacêutico deve ficar atento quando lida com pacientes que fazem uso de medicamentos com características semelhantes à talidomida? Para respondermos esta e outras questões é importante que você estude o conteúdo da unidade e o material sugerido. Dedique seu tempo e bons estudos.

## Seção 2.1

### Indicadores epidemiológicos e farmacoepidemiologia

#### Diálogo aberto

Em 1954, na Alemanha, uma nova molécula que produz efeitos antiespasmódicos, de anestesia local e efeito sedativo e anticonvulsivante (indutor do sono) foi sintetizada. Seu nome: talidomida. Após dois anos de sua síntese, ela foi disponibilizada ao mercado e, dentre as indicações iniciais, estavam irritabilidade, ansiedade e enjoo, podendo ser adquirida sem prescrição médica. Uma molécula com efeitos tão extraordinários logo caiu no gosto popular, e a procura pelo produto foi intensa. Como você já deve ter imaginado, a droga rapidamente passou a ser vendida em todo mundo, por diversos anos, com mais de 40 nomes comerciais.

A questão é que, na época, somente os testes de toxicidade eram feitos e os testes transgeracionais não eram realizados de maneira adequada. No Brasil, o medicamento foi proibido em 1964 e recolhido em 1965. Desde o primeiro registro de má formação, em 1956, até o final da livre comercialização, muitos casos dessa disfunção, especialmente nos ossos longos, foram registrados. Estima-se que de 10 a 15 mil pessoas foram vítimas da talidomida ao redor do mundo. Mesmo os mais jovens devem ter ouvido seu nome e, mais ainda, conhecido os estragos causados por essa substância. Uma das consequências deste evento e de outros de menor intensidade foi o fortalecimento da farmacoepidemiologia e da regulação quanto ao comércio de drogas.

Atualmente, a talidomida ainda é produzida e distribuída no Brasil pelo Sistema Único de Saúde, não sendo mais comercializada.

Segundo dados de 2013, a talidomida ainda faz vítimas no Brasil, segundo pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul que investigaram registros de 17,5 milhões de nascimentos, no período de 2005 e 2010. Dos casos analisados, 100 apresentavam as características do uso da talidomida, que, no mesmo período, teve mais de 5 milhões de comprimidos distribuídos no país.

Dessa forma, imagine que você é um farmacêutico que atua em um departamento do Governo Federal, ligado à Vigilância Epidemiológica, mais especificamente no âmbito da farmacoepidemiologia. Dentro das suas atividades, você deveria apontar qual indicador epidemiológico é adequado para que se coloque uma estimativa de casos relacionados aos efeitos teratogênicos da talidomida, para cada 100 mil habitantes, considerando a população do Brasil no período (cerca de 195.497.797 habitantes). Como a farmacoepidemiologia pode ser útil nessa situação?

Estude as informações apresentadas na seção, pesquise e se aprofunde na aplicação e importância da epidemiologia para a manutenção da saúde da população. Bom estudo!

## Não pode faltar

### Indicadores Epidemiológicos

#### Visão Geral da Epidemiologia

A epidemiologia é uma ciência que estuda os eventos que acontecem sobre determinada população e é uma ferramenta muito importante para compreender e prever determinadas situações que poderão afetá-la.

É ferramenta gerencial fundamental para os sistemas de saúde, pois com o auxílio dos métodos quantitativos, proporciona dados para determinação, planejamento e acompanhamento de ações que serão utilizadas na melhoria dos serviços e no desenvolvimento dos sistemas de saúde, além de sua utilização já consagrada na compreensão dos processos de saúde-doença (incluindo doenças emergentes).

Conseguimos com a epidemiologia:

- Descrever os fatores determinantes e condicionantes de doenças.
- Descrever prognóstico (comportamento de doenças e agravos).
- Criar medidas para prevenção e controle de doenças.
- Entender a distribuição das doenças.
- Estudar o impacto das ações sobre a distribuição da doença.



- Melhorar a ciência e tecnologia (avaliar desempenho de novas técnicas).
- Prover dados para planejamento, execução, avaliação de ações em saúde e definir prioridades.
- Descrever fatores que influenciam a distribuição dos agravos



### Exemplificando

São várias as aplicações da epidemiologia, sendo mais comuns os estudos para compreender a relação que existe entre a saúde e a doença. Nos tempos antigos, havia o entendimento de que as doenças eram uma punição de Deus. Por falta de informações científicas, eram feitas várias observações imprecisas em relação a certas patologias hoje bastante conhecidas, como, por exemplo, a malária (“mau ar”), que recebeu esse nome após a observar-se que as pessoas que moravam perto dos pântanos ficavam doentes, e acreditava-se que o ar da região era o causador dessa doença. A partir de estudos, foram desenvolvidas teorias baseadas em fatos mais concretos, e com os estudos epidemiológicos foi possível mapear regiões endêmicas e realizar um planejamento para ações de controle e prevenção. Aproveite para saber um pouco mais sobre a malária, sua história e tratamentos, no seguinte artigo: FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G. dos; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Revista Química Nova**. São Paulo, v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008. Disponível em: <<https://bit.ly/2u1VW7B>>. Acesso em: 9 maio 2018.

Os dados epidemiológicos coletados são utilizados para ações de vigilância em saúde direcionadas às necessidades, de modo interdisciplinar e visando a proteção da população, promoção da saúde e prevenção de doenças e agravos. São segmentos da vigilância:

### Vigilância Epidemiológica

São as ações para controle de doenças e seus agravos, realizadas a partir do acompanhamento, detecção ou prevenção de mudanças das condições esperadas nos fatores determinantes e condicionantes da saúde.

## Vigilância Sanitária

É o conjunto de ações realizadas com o objetivo de eliminar, minimizar ou prevenir riscos à saúde de qualquer ordem, como controle de meio ambiente, riscos sanitários, inspeção de controle de produtos e serviços que impactam a saúde, intentando proteger a saúde da população.

## Vigilância Ambiental

Tem foco no acompanhamento de mudanças nos determinantes e condicionantes da saúde, com o objetivo de recomendar e adotar medidas de promoção, prevenção e controle de fatores de riscos relacionados a doenças e seus agravos. Acompanha áreas como:

- Águas para consumo humano.
- Ar e solo.
- Contaminantes e acidentes com produtos perigosos.
- Desastres naturais.
- Ambiente de trabalho.

Os indicadores são ferramentas de controle, e são utilizadas as medidas de ocorrência, ou seja, os dados de ocorrência de um evento provenientes de diversas fontes. Um exemplo é a possibilidade de medir a quantidade de crianças nascidas em determinado dia.

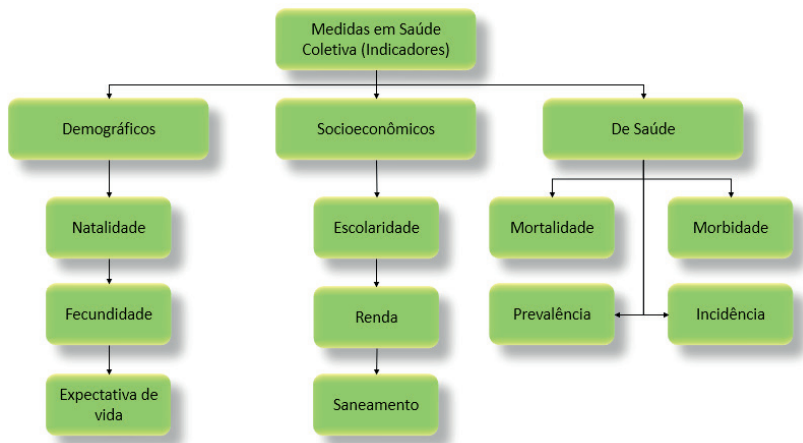
Mas como medir a saúde? Geralmente não percebemos a saúde; só percebemos sua falta. Para epidemiologia, isso ocorre do mesmo modo, portanto, é comum medir a falta da saúde (doenças e agravantes, número de mortes, hábitos de vida que são determinantes da saúde como tabagismo, prática de exercício, entre outros). Assim, podemos medir o número de pessoas obesas e fumantes, pois já se sabe que são fatores que interferem na qualidade de vida e aumentam a chance de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

É interessante notar que, quando falamos de estudos de populações (epidemiologia), devemos lembrar que a população não é estática: pessoas nascem, morrem, migram, etc., portanto os estudos epidemiológicos sempre estão relacionados a um determinado período.

Seguem algumas das diversas fontes e formas de dados utilizados em epidemiologia:

- Natalidade e Mortalidade.
- Dados demográficos, ambientais e socioeconômicos.
- Notificações de doenças (acompanhamento de surtos e epidemias).
- Sistemas nacionais de informação (p.ex. Notivisa).
- Laboratórios.
- Investigações ativas (pesquisas, questionários, etc.).
- Imprensa.
- Pesquisas científicas.

Figura 2.1 | Alguns indicadores de saúde coletiva



Fonte: adaptada de Brasil (2005, p. 4).



## Pesquise mais

Algumas doenças são consideradas de notificação compulsória, sendo essas a principal fonte de informação para vigilância epidemiológica. A portaria do Ministério da Saúde nº 204 define e a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública. Consulte a portaria na íntegra e conheça essa lista no seguinte link: BRASIL. **Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016**. Ministério da Saúde, Brasília, DF, 17 fev. 2016. Disponível em: <<https://bit.ly/2onJFHP>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

Finalmente, um último aspecto que devemos observar em uma medida epidemiológica é se ela é **absoluta** ou **relativa**:

Os dados **absolutos** são os que representam diretamente um todo, por exemplo, número de óbitos ou número de internações. Nesses casos, não existe uma relação dos dados com uma causa; não se sabe, por exemplo, do que as pessoas estão morrendo ou por que estão ficando doentes. É útil para alguns tipos de planejamento, como aquisição de medicamentos, previsão de leitos hospitalares que serão ocupados, entre outros.

Já os dados **relativos** relacionam um número total com outro índice, por exemplo, número de mortes decorrentes do fumo. São úteis para ações mais pontuais, como campanhas de prevenção e ações direcionadas de saúde.

Vamos discutir a seguir os indicadores mais utilizados:

### Incidência

A taxa de incidência indica número de casos novos de uma doença (em um local e período especificado) em determinada população.

$$TI = \frac{Cn}{P} \times 10^n$$

Em que:

TI = taxa de incidência.

Cn = número de casos novos em um local e período.

P = população desse local no mesmo período.

$10^n$  = quantidade de habitantes. Se, por exemplo, temos  $10^{10}$  (100), obteremos uma taxa de incidência para cada 100 habitantes.

Exemplo: segundo boletim epidemiológico divulgado pela Secretaria de Vigilância em Saúde em abril de 2018, foram registrados em São Paulo 7670 casos prováveis de dengue. Se considerarmos uma população de 45.117.647 habitantes nessa região, qual é a taxa de incidência para cada 100 mil habitantes?

$$TI = \frac{7.670}{45.117.647} \times 100.000$$
$$TI = 17$$

Ou seja, para cada 100 mil habitantes, 17 pessoas estão se contaminando com a dengue.

### Prevalência

Na prevalência, temos um conceito e cálculos semelhantes à incidência, porém o evento de interesse são casos de doenças já instaladas, não somente novos casos. Por exemplo, quantas pessoas são diabéticas em uma determinada região.

$$TP = \frac{C}{P} \times 10^n$$

Em que:

TP = Taxa de prevalência.

C = Número de casos em determinado local e período.

P = População desse local no mesmo período.

$10^n$  = quantidade de habitantes. Se, por exemplo, temos  $10^{10}$  (100), obteremos então uma taxa de incidência para cada 100 habitantes.

Exemplo: suponhamos que certa região tem uma população de 13.535.294 pessoas idosas. Desses, 8.662.588 são hipertensos. Qual a prevalência da hipertensão entre os idosos nessa região para cada 100 habitantes?

Nesse caso é interessante notar que a população total que nos interessa aqui é a população total de pessoas idosas.

Vamos ao cálculo:

$$TP = \frac{8.662.588}{13.535.294} \times 100$$
$$TP = 64$$

Ou seja, em cada 100 habitantes idosos, 64 apresentam hipertensão, ou 64% da população idosa dessa região apresenta hipertensão no período avaliado.

Em nosso exemplo não consideramos o fator tempo. Esse tempo pode ser um ponto que se saiba exatamente o momento ou período; um ano, por exemplo. Quando a análise de prevalência considera um período longo, é sujeita ao chamado lapso de tempo: dentro desse período, algumas pessoas morreram ou se curaram, e

outras passaram a ser hipertensas. Durante esse período, indivíduos podem tanto vir para a região de análise quanto sair dela.

### *Taxa de mortalidade*

Representa o risco de morte em uma população, considerando também o tempo e período.

$$TMG = \frac{\text{Óbitos}}{P} \times n^{10}$$

Em que:

TMG = Taxa de mortalidade geral (por todas as doenças).

Óbitos = Número de mortes em determinado tempo e região.

P = População no mesmo tempo e região.

$10^n$  = quantidade de habitantes. Se, por acaso, temos  $10^{10}$  (100), obteremos então uma taxa de incidência para cada 100 habitantes.

A taxa de mortalidade pode variar de acordo com o que se quer estudar, por exemplo:

- Taxa de mortalidade infantil: número de óbitos (menores de 1 ano) em uma população de nascidos (no mesmo local e intervalo de tempo).
- Taxa de mortalidade por uma causa: número de óbitos (pela causa) em uma população de pessoas expostas ao risco de morrer pela mesma causa (no mesmo local e intervalo de tempo).

### *Taxa de Letalidade*

Avalia o quanto uma doença pode matar, ou seja, o quanto ela é letal.

$$TL = \frac{\text{Óbitos}}{\text{Casos}} \times 10^n$$

Em que:

TL = Taxa de letalidade

Óbitos = número de óbitos por uma doença (em determinado tempo e local).

Casos = número de casos da doença (no mesmo local e tempo).



Atenção: não confunda letalidade com taxa de mortalidade por causa. Quando falamos de mortalidade por causa, a população da região determinada corre algum risco. Exemplo: mensure o risco de uma pessoa morrer de febre amarela residindo em uma região com surto (ou seja, ela não adquiriu a doença).

Mas, ao abordarmos a letalidade, a interpretação é a seguinte: em uma população de pessoas que foram infetadas pela febre amarela, calcule quantas correm o risco de morrer. Esse caso demonstra a gravidade de determinada doença.

O método de cálculo tanto para letalidade como para mortalidade segue a mesma lógica dos exemplos apresentados em incidência em prevalência, e o mesmo valerá para os indicadores que não foram citados no texto.

### **Metodologia epidemiológica**

A epidemiologia não depende somente dos dados coletados pelos indicadores. É possível realizar estudos para formular hipóteses, levantar dados e testar métodos, entre outros. A seguir, você encontrará um breve resumo dos principais métodos.

Estudos descritivos: são os estudos de caso ou séries de caso, úteis para descrever a história natural da doença e conhecer suas etapas, ou até detectar novas doenças ou agravos.

- Relato de caso: é o resultado de uma observação clínica, utilizado normalmente para registrar eventos incomuns. Isoladamente é de baixo impacto, mas é útil tanto em conjunto com outros relatos quanto para levantamento de hipóteses.
- Séries de casos: também são resultado de observação, mas, nesse caso, de um grupo de pacientes com características em comum (mesma doença, mesma exposição a um agente químico ou biológico, etc). Útil para acompanhamento da incidência e prevalência de efeitos inesperados, como, por exemplo, uma reação adversa a um medicamento.

Estudos experimentais: também denominados estudos clínicos controlados, têm cunho científico. Geralmente, tem-se um grupo submetido a alguma intervenção e um grupo controle. Uma aplicação muito comum desse tipo de estudo é a realizada para lançamento de novas drogas, em que um grupo recebe o medicamento e outro grupo recebe um placebo.

Estudos de corte transversal (seccionais): são estudos de prevalência que avaliam os fatores e o desfecho de uma situação em um dado momento, ou seja: possíveis causas são avaliadas para se entender um efeito. Nesses estudos, os fatores e efeitos são observados em um curto espaço de tempo.

Estudos de coorte: são estudos a longo prazo observacionais, que avaliam os fatores de exposição até um desfecho, sendo, assim, os mais consistentes. Exemplo: observa-se, no decorrer do tempo, pessoas saudáveis que são fumantes, e avalia-se quantas delas, ao final de um longo prazo, desenvolverão câncer. Esses estudos são a melhor fonte de informação sobre reações adversas a medicamentos.

Estudos de caso controle: são estudos observacionais a curto prazo, baseados na comparação do histórico de exposição em determinados grupos. Exemplo: há uma população de pacientes com câncer de pulmão, e avalia-se quantos deles eram ou são fumantes.



### Pesquise mais

Para se aprofundar no assunto, a Universidade Aberta do SUS (UNA-SUS), em parceria com a Universidade Federal de Pernambuco, disponibiliza um livro, ilustrado e didático, sobre conceitos e ferramentas da epidemiologia: GOMES, E. C. de S. **Conceitos e ferramentas da epidemiologia**. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2015. Disponível em: <<https://bit.ly/2KzPjEk>>. Acesso em: 26 abr. 2018.

## Farmacoepidemiologia - conceitos gerais e campos de aplicação

Quando utilizamos os estudos epidemiológicos para compreender a forma de utilização dos medicamentos e seus efeitos, entramos em uma área denominada farmacoepidemiologia ou epidemiologia das drogas, que estuda a utilização e efeitos de medicamentos em muitos indivíduos.



A necessidade de se conhecer a epidemiologia das drogas surgiu junto com o crescimento da indústria farmacêutica e com o aumento das pesquisas de novos fármacos, levando a um consequente aumento de lançamento de novas drogas associados ao fácil acesso a estes produtos pelos consumidores. A associação dessas variáveis levou a um aumento dos problemas relacionados ao uso indevido de medicamentos. Um marco da iatrogenia causada por drogas ocorreu em 1937, quando o fabricante de um xarope infantil de sulfanilamida causou a morte de dezenas de crianças pela utilização de etilenoglicol como excipiente, ou ainda o desastre mundialmente conhecido da talidomida entre as décadas de 50 e 60, que resultou, no mundo inteiro, no nascimento de milhares de crianças sem os membros. Casos como esses auxiliaram na regulamentação do lançamento de novos produtos e no desenvolvimento e importância da farmacoepidemiologia.

**A Farmacoepidemiologia é uma área de grande importância social, dado o seu potencial de contribuição para a redução dos gastos com a saúde, diretamente, através da racionalização do uso de medicamentos e, indiretamente, pela redução dos agravos iatrogênicos. (COÊLHO; ARRAIS, 1999, p. 204)**

São usos da farmacoepidemiologia:

- Vigilância das drogas disponíveis para comércio.
- Estudos pós-marketing de novas drogas.
- Fatores intrínsecos e extrínsecos ao paciente, os quais interferem no consumo (renda, idade, região).
- Detecção de reações adversas ou outros problemas relacionados aos medicamentos (PRM).



### Exemplificando

**Estudos farmacoepidemiológicos podem ser utilizados para traçar o perfil dos usuários dos medicamentos, por**

exemplo, sabe-se hoje que mais de 50% dos usuários de polifarmácia (uso de diversos medicamentos) são idosos com mais de 65 anos de idade. (BISSON, 2016, p. 91)

Algumas ferramentas são utilizadas para auxiliar a farmacoepidemiologia, como pode ser visualizado no quadro a seguir:

Quadro 2.1 | Ferramentas para farmacoepidemiologia

<b>Estudos de Utilização de Medicamentos</b>	<b>Acompanhamento do Risco-Benefício</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quantificam o uso de medicamentos.</li> <li>- Avaliam padrão de prescrições.</li> <li>- Avaliam adesão ao tratamento.</li> <li>- Acompanham a qualidade na utilização dos medicamentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificação e validação da segurança.</li> <li>- Avalia os benefícios de uma droga que está sendo utilizada.</li> <li>- Disponibiliza informações sobre o risco-benefício.</li> <li>- Disponibiliza alertas terapêuticos.</li> <li>- Implementa ações para garantir o uso correto.</li> </ul>
<b>Planejamento estratégico</b>	<b>Programas de gerenciamento de doenças</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analisa os dados obtidos.</li> <li>- Levanta as necessidades do sistema de atenção à saúde.</li> <li>- Propõe ações.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacoeconomia.</li> <li>- Acompanhamento da qualidade de vida.</li> <li>- Pesquisa de resultados.</li> <li>- Rede de informações.</li> </ul>

Fonte: adaptado de Bisson (2016, p. 93).

Já Storpirtis (2017, p. 37) divide as áreas de conhecimento dentro da farmacoepidemiologia em duas grandes áreas: farmacovigilância e estudos de utilização dos medicamentos. Essas áreas utilizam os estudos epidemiológicos já mencionados, porém aplicados aos medicamentos, conforme descrito a seguir:

Farmacovigilância	Estudos de Utilização dos Medicamentos
Relato de caso. Série de casos. Estudos ecológicos. Estudo clínico controlado. Estudo de coorte e caso-controle.	Estudos Quantitativos. Estudos Qualitativos.

Fonte: adaptado de Storpirtis (2017, p. 38).

Essas informações podem ser utilizadas pelo governo e suas agências reguladoras, profissionais de saúde, consumidores, empresas de saúde – inclusive indústrias –, para proteção, promoção da saúde, planejamento de ações e verificação e controle de ações implementadas, entre outras. São fundamentais para garantir a segurança dos medicamentos disponibilizados e assegurar o direito da população à saúde.



**Refleta**

Você já pensou sobre a importância do farmacêutico na vigilância dos medicamentos? Como você imagina que o farmacêutico, durante as atividades diárias em um balcão de farmácia, pode contribuir para melhorar a farmacoepidemiologia?

### Sem medo de errar

Imaginamos uma situação em que você era farmacêutico que atuava em um departamento do Governo Federal, ligado à Vigilância Epidemiológica, mais especificamente, no âmbito da farmacoepidemiologia. Você deveria apontar o indicador epidemiológico adequado para que se obtenha uma estimativa de casos relacionados aos efeitos teratogênicos da talidomida para cada 100.000 habitantes, considerando a população do Brasil no período, de aproximadamente 195.497.797 habitantes. Como a farmacoepidemiologia pode ser útil nessa situação?

Conhecer e acompanhar os índices epidemiológicos é fundamental para a saúde coletiva, sendo uma ferramenta importante para garantir a segurança da população. Apesar de ser atualmente uma droga distribuída pelo governo para algumas patologias – como a hanseníase –, alguns casos de eventos adversos ainda ocorrem. Uma forma de acompanhar e tentar criar ações para minimizar esses eventos é a utilização dos indicadores para acompanhamento. Neste caso, o indicador apropriado para acompanhamento é a incidência, pois vamos acompanhar a quantidade de novos casos em determinado período.

Os dados informados no início da seção foram:

Período de análise = 2005 a 2010.

População analisada = 17,5 milhões de nascimentos.

Casos possíveis detectados = 100 casos.

População do país no período = 195.497.797 habitantes.

Constante = 100.000.

Aplicando a fórmula da incidência:

$$TI = \frac{Cn}{P} \times 10^n$$
$$TI = \frac{100}{195.497.797} \times 100.000$$
$$TI = 0,05$$

Portanto, temos que a incidência de novos casos para a talidomida, no Brasil, é de 0,05 casos em cada 100 mil habitantes.

A farmacoepidemiologia atua, então, acompanhando esses índices, com o foco em ações para diminuir sua incidência. O aumento da incidência de eventos adversos pode levar a restrições de uso e até à retirada de um produto de circulação.

## Avançando na prática

### Estudos epidemiológicos

#### Descrição da situação-problema

Suponhamos que você está propondo um estudo cujo objetivo é acompanhar e observar 10.000 recém-nascidos por até sete

dias de vida. Desse grupo, você vai avaliar os casos de mortalidade neonatal e relacionar com as seguintes variáveis: baixo peso ao nascer, cesarianas e partos normais, nível socioeconômico e educacional da família, idade materna e sexo do neonato, presença de doenças congênitas e prematuridade. A fim de mensurar se existe relação com as condições mencionadas, você utilizará os estudos epidemiológicos para categorizar seu trabalho. Em qual estudo deverá ser enquadrado o seu projeto?

### Resolução da situação-problema

É um estudo de coorte, pois você avaliará os possíveis fatores de exposição que são capazes de influenciar o evento "morte neonatal". O que pode causar dúvida, nesse caso, é que, por definição, os estudos de coorte são feitos a longo prazo, porém, considerando que o evento "morte neonatal" ocorre rapidamente, o prazo de estudo é, conseqüentemente, pequeno. Nessa circunstância, temos o acompanhando até o desfecho, o que caracteriza o estudo de coorte.

### Faça valer a pena

**1.** Leia as afirmações a seguir:

- I. Estudos experimentais são os estudos de caso ou séries de caso, úteis para descrever a história natural da doença e conhecer suas etapas, podendo até detectar novas doenças ou agravos.
- II. Estudos de corte transversal são estudos de prevalência, que avaliam os fatores e o desfecho de uma situação em um dado momento.
- III. Estudos de coorte são estudos a longo prazo observacionais, que avaliam os fatores de exposição até um determinado desfecho.

É correto o que se afirma em:

- a) I, apenas.
- b) III, apenas.
- c) I e II, apenas.
- d) II e III, apenas.
- e) I, II e III.

**2.** Um farmacêutico foi recentemente contratado para assumir a responsabilidade técnica de uma unidade hospitalar. Dentre suas atribuições está a revisão da padronização do hospital. Ele foi convidado para participar da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e

decidiu começar sua revisão fazendo um estudo sobre os antibióticos em estoque, a fim de decidir qual deve ser mantido na padronização e qual deve ser eliminado.

Para essa atividade, o farmacêutico solicitou o levantamento dos prontuários do último ano, com o fim de relacionar a frequência de saída de um dado antibiótico no último ano, sua indicação e o setor de uso.

Analise a situação apresentada e assinale a alternativa com a afirmação correta.

- a) Durante a pesquisa, você percebeu que das 32 mil internações na ala de adultos, 20 desenvolveram infecção hospitalar e cinco morreram em decorrência da infecção. Portanto, a taxa de mortalidade é de 25 mortes para cada 100 pacientes.
- b) Esse não é um dado epidemiológico, pois não contempla uma população específica (um bairro, município, estado, etc).
- c) Não se trata de um estudo farmacoepidemiológico, pois o farmacêutico não está avaliando reações adversas decorrentes do uso dos antibióticos.
- d) É um estudo farmacoepidemiológico, pois o profissional está acompanhando a qualidade de vida dos usuários.
- e) É um estudo farmacoepidemiológico no qual a epidemiologia está sendo utilizada para avaliar o uso dos medicamentos, tanto de modo quantitativo como qualitativo.

**3.** A febre amarela é uma doença infecciosa febril aguda, causada por um vírus transmitido por mosquitos vetores, e apresenta dois ciclos de transmissão: silvestre (quando há transmissão em área rural ou de floresta) e urbano. Em certo município, a taxa de letalidade da febre amarela foi de 50% no ano de 2017, sendo registrados 200 óbitos pela doença nesse período.

Considerando as informações apresentadas, escolha a alternativa que demonstra corretamente o número de casos de febre amarela nessa população.

- a) 100.
- b) 200.
- c) 300.
- d) 400.
- e) 500.

## Seção 2.2

### Farmacovigilância

#### Diálogo aberto

Prezado aluno, como já vimos, a talidomida foi um marco para as ações em farmacoepidemiologia e, conseqüentemente, de vigilância sobre os efeitos decorrente da ação de fármacos que podem incidir sobre uma determinada população. Após o desastre, pelo qual se estima que mais de dez mil crianças tenham sofrido pela ação da talidomida, a droga foi retirada do mercado em 1964. Em 1971, após um ensaio clínico do uso da talidomida em hanseníase, a Organização Mundial de Saúde aprovou seu uso, mas com extremo rigor e controle de uso. No Brasil, ela está aprovada nas indicações previstas pela resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa, RDC nº 24 de 12 de abril de 2012.

Sabendo dessa regulamentação, imagine um farmacêutico que atue em uma farmácia sem manipulação, com o seguinte caso: uma paciente do sexo feminino, 47 anos, já diagnosticada com artrite reumatoide há três anos, apresenta dores intensas nas articulações das mãos, sendo que nos últimos seis meses essas dores se tornaram incapacitantes. A paciente não responde aos tratamentos convencionais, e o tempo de rigidez matinal tem aumentado nos últimos meses, chegando alguns dias a ultrapassar duas horas, além de relatar aumento da fadiga. Apresenta nódulos em diversas falanges e dificuldade na flexão e extensão das articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas. O médico que a acompanha já utilizou diversos tratamentos, desde antiinflamatórios não esteroidais, metotrexato e medicamentos biológicos. Sem sucesso, decidiu entrar com talidomida. Após dois meses de tratamento, a paciente procura orientação na farmácia, relatando que está muito sonolenta e cansada, que sua perna direita está inchando e que percebe o apetite aumentado, apesar de sentir enjoos alguns dias.

Após analisar todas as informações disponíveis, você poderia dizer se o farmacêutico está diante de um caso de notificação à

farmacovigilância? Que postura o profissional deve assumir com relação à esta situação?

Nesta unidade você conhecerá os conceitos de farmacovigilância e estudará como classificar um evento adverso, além de compreender a importância do acompanhamento e notificação desses casos.

Aproveite seu tempo e seja proativo nos estudos, aprofunde-se no material sugerido e utilize a avaliação crítica para chegar à conclusão desse caso. Bons estudos!

## Não pode faltar

### Introdução à Farmacovigilância

Como o próprio nome sugere, a farmacovigilância consiste em ações para vigilância dos problemas relacionados aos medicamentos. Essa vigilância abrange:

- Detecção, avaliação e compreensão de Reações Adversas a Medicamentos (RAM).
- Inefetividade terapêutica (total ou parcial).
- Erros de medicação (potenciais e reais).
- Eventos adversos por desvios de qualidade de medicamentos.
- Interações medicamentosas.
- Uso não aprovado (*off label*).
- Uso abusivo.
- Intoxicações.

Figura 2.2 | Atividades e Objetivo da Farmacovigilância



Fonte: adaptada de Storpirstis (2017, p. 46).





Alguns produtos, por poderem causar graves efeitos sobre a população, são fortemente monitorados pela farmacovigilância. É o caso da talidomida, que apresenta uso controlado no Brasil.

Saiba mais sobre as orientações de uso desse produto em:

FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS – FUNED. **FUNED Talidomida**. [S.l., s.d.]. Disponível em: <<https://bit.ly/2Np4PQq>>. Acesso em: 25 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Talidomida**: orientação para o uso controlado. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <<https://bit.ly/2L3XIFV>>. Acesso em: 25 maio 2018.

Objetivos da farmacovigilância:

- Determinar a incidência das RAM.
- Determinar a gravidade das RAM.
- Determinar onexo causal (qual atitudes, positivas ou negativas, podem ter gerado a RAM).
- Determina risco vs. benefício do uso de determinado medicamento.
- Detectar desvios de qualidade, perda de efeito, erros de medicação ou administração, uso *off label* (fora da indicação aprovada), interações, etc.

Qualquer problema que seja causado por um medicamento é de interesse da farmacovigilância, com foco no objetivo maior que é o cuidado e a segurança do usuário de medicamentos ou outros produtos relacionados à saúde, ou seja, são ações que garantem a segurança coletiva proporcionando ferramentas para adoção de uma terapêutica racional e sua promoção.

É possível verificar que o campo de atuação da farmacovigilância é imenso, e por isso derivações da farmacovigilância têm sido adotadas, tais como:

- Fitovigilância (no caso de fitoterápicos).

- Cosmetovigilância ou dermatovigilância (produtos que afetam pele e mucosas).
- Gerontovigilância (atenção aos produtos utilizados pelos idosos).
- Hematovigilância (produtos que afetam células sanguíneas).
- Oncovigilância (antineoplásicos).
- Teratovigilância (monitorização da malformação congênita causada por substâncias).
- Vacinovigilância (vacinas).



Saiba mais

A preocupação mundial sobre a segurança dos medicamentos passou a ser efetivamente discutida após a tragédia da talidomida. Em 1963 os países pertencentes à Assembleia Mundial de Saúde, em sua décima sessão, definiram a necessidade de divulgação rápida sobre as reações adversas aos medicamentos e criaram um o projeto piloto de pesquisa para monitorar internacionalmente os medicamentos, com o objetivo de desenvolver um sistema integrado de farmacovigilância para centralizar as informações sobre reações adversas aos medicamentos e melhorar o perfil de segurança, evitando assim novas tragédias. Esse foi o início das atividades de farmacovigilância.

Atualmente, esse programa é coordenado pela *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), na Suécia. Visite o site do centro de monitoramento e tenha acesso a materiais científicos, entre outras informações. Uppsala Monitoring Centre. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/>>. Acesso em: 30 abr. 2018.

### Reação adversa a medicamento (RAM)

É definida como evento nocivo e não intencional que ocorre durante o uso do medicamento, quando utilizado nas condições e doses usuais (não são consideradas RAM as intoxicações decorrentes de overdose ou inatividade, nem o uso sem a correta indicação).

### Classificação das reações adversas

**Efeitos colaterais:** resultado das características farmacológicas do fármaco, por exemplo, broncoespasmo produzido com o uso de propranolol (betabloqueador adrenérgico).

**Efeitos secundários:** resultado do uso de um fármaco, sem relação com sua característica farmacológica, mas como consequência do efeito, por exemplo, diarreia causada pelo uso de antimicrobianos.

**Hipersensibilidade alérgica:** o paciente sofre sensibilização com o medicamento e posteriormente a mediação via sistema imunitário gera resposta de intensidade diversa, não relacionada com a dose. Um exemplo é a anafilaxia.

**Idiosincrasia:** resultado em decorrência de uma característica individual, geralmente decorrentes de polimorfismo genético, por exemplo, um paciente que apresente polimorfismo para os genes CYP pode ter problemas de intoxicação, pois esse agrupamento enzimático é responsável pelo metabolismo da maior parte dos medicamentos.

**Superdose relativa:** o paciente apresenta concentrações superiores do fármaco, mesmo ingerindo quantidades terapêuticas. Relacionado geralmente a causas farmacocinéticas, por exemplo, o que ocorre em paciente com insuficiência renal, que não elimina adequadamente o fármaco.

**Tolerância:** os efeitos são reduzidos com o tempo de uso, sendo necessário o aumento gradual da dose para conseguir os mesmos efeitos, como, por exemplo, a diminuição dos efeitos anticonvulsivantes de barbitúricos.

Classificação das reações adversas aos medicamentos quanto ao mecanismo de ação (Rawlins e Thompson):

**Tipo A (Aumento):** ocorrem pelo **aumento do efeito** conhecido e esperado do fármaco, seja efeito terapêutico ou não terapêutico, apresentam relação dose-dependência e as reações são **previsíveis**. Diminuição da dose, alterações na forma farmacêutica e forma de liberação podem auxiliar na resolução do problema. Alta incidência e baixa letalidade.

Podem ocorrer por alteração farmacocinética que aumente a concentração no sítio de ação (por exemplo, diminuição da excreção), alteração farmacodinâmica (como expressão de receptor alterada) ou farmacotécnica, como uma alteração da velocidade ou quantidade de liberação de um fármaco.

**Tipo B (Bizarro):** imprevisíveis e totalmente anormais, apresentam baixa incidência e alta letalidade. São as reações de intolerância, hipersensibilidade ou idiossincráticas. Acontecem em doses terapêuticas usuais e não têm relação dose-dependência, sendo a ação mais adequada a suspensão da utilização do fármaco. (Intolerância – resposta excessiva quando exposto à uma dose normal do fármaco).

**Tipo C (Crônico):** são as reações que aparecem após o uso crônico. Têm relação com efeito cumulativo do fármaco, como, por exemplo, insuficiência renal com uso de antiinflamatórios não esteroidais.

**Tipo D (Atrasado - Delay):** ocorrem após algum tempo de uso e podem ter relação dose-dependência, como, por exemplo, adenocarcinoma provocado pelo uso do dietilestilbestrol.

**Tipo E (Fim do uso – End):** pouco comuns e ocorrem após a suspensão do tratamento. São as reações de abstinência quem são vistas, por exemplo, na abstinência aos opiáceos.

**Tipo F (Falha):** falhas inesperadas ao tratamento; são comuns, têm relação com dose, resultado de interações do fármaco ou outros produtos, como vemos, por exemplo, nas falhas em contraceptivos orais.

Classificação quanto à gravidade

**Leve:** não é necessário suspender o tratamento nem realizar intervenções com o paciente.

**Moderada:** pode não ser necessária a suspensão da droga, mas é indicada a modificação da terapêutica. O paciente deve ser monitorado.

**Grave:** pode levar o paciente à morte e requer suspensão da administração do medicamento, além da intervenção para manejo das reações apresentadas. Geralmente requer hospitalização ou prolonga a internação do paciente.

**Letal:** foi a causa ou contribuiu para a morte do paciente.

Quanto à frequência de ocorrência

**Muito comum:** ocorre em mais de 10% dos pacientes.

**Comum:** é frequente e ocorre entre 1% a 10% dos usuários.

**Incomum:** é pouco frequente e ocorre entre 0,1% a 1%.

**Rara:** acontece entre 0,01% a 0,1% de usuários.

**Muito rara:** ocorre em menos de 0,01% dos casos.

### Erro de medicação

É considerado um erro de medicação o uso indevido não intencional de um medicamento. Os erros são evitáveis e podem ou não levar a algum dano ao paciente. Classificamos os erros em:

**Erro potencial:** acontecimento que poderia ter levado a um erro.

**Erro sem danos:** acontece o erro podendo o paciente não ser acometido, ser acometido e não ter problemas ou ainda ser acometido e precisar de acompanhamento, porém em todos os casos não ocorre prejuízo algum ao paciente.

**Erro com danos:** são os erros que levam à hospitalização ou ao prolongamento dos dias de internação. Podem gerar dano permanente ou não.

**Erro letal:** O erro pode contribuir para morte ou causá-la.

Os erros de medicação são decorrentes de fatores como: prescrição com seleção incorreta da farmacoterapia, da dose ou da concentração, forma farmacêutica e via de administração, ilegibilidade, entre outros. Temos também os erros relacionados com o não cumprimento da prescrição, entre eles a omissão ou administração de alguma dose em horário errado, troca de fármaco, preparação ou diluição erradas, doses ou quantidades diferentes da prescrição, falta de revisão da farmacoterapia ou falta de adesão do paciente e outros, como transcrição errada do receituário ou informações verbais.

Os erros também podem ocorrer por despreparo do profissional, equipamento com defeito ou em outro idioma, infraestrutura e ambientes inapropriados ou falta de orientação profissional.

Todos esses itens citados são passíveis de prevenção pelo levantamento dos riscos potenciais e com implantação de pequenas mudanças na rotina, como identificação por cores e símbolos (como uma etiqueta de lua no medicamento que o paciente usa à noite), prontuários digitais, dupla conferência, treinamentos e conscientização da equipe entre outros.

## Desvios de Qualidade

Ocorrem quando um produto não apresenta o padrão mínimo descrito segundo critérios da Farmacopeia Brasileira ou outros compêndios oficiais, seja por produção errada ou desvios posteriores, ou ainda por problemas de documentação ou registro. São algumas das alterações que podem ser encontradas e que indicam um desvio de qualidade do medicamento:

- Precipitações.
- Dificuldade de solubilização, homogeneização ou ressuspensão.
- Partículas estranhas.
- Contaminação microbiológica.
- Falta de comprimidos na embalagem.
- Deterioração da forma farmacêutica (comprimido quebradiço, cápsula rachada, etc.).
- Rótulos ilegíveis ou que apagam.
- Vazamentos.

Esses problemas podem ocorrer no fabricante, no transporte, no ponto de distribuição ou no armazenamento.

Quando há algum problema, deve-se investigar o motivo do desvio de qualidade, por exemplo, temperatura do local de armazenamento, forma de transporte e outros itens, a fim de se determinar a correta causa do problema e conseqüente resolução.



### Exemplificando

Alguns desvios de qualidade passam despercebidos ou são ignorados pelo usuário, como, por exemplo, o comprimido quebra ao ser retirado do blister, ao se espremer uma pomada uma parte líquida sai antes da base pastosa, o xarope cristaliza, mesmo bem fechado, a validade impressa na etiqueta apaga. É muito comum o paciente continuar utilizando o produto nessas condições. Cabe ao farmacêutico, no ato da dispensação, orientar para que o paciente não utilize em caso de alterações visíveis na aparência, atuando na conscientização sobre a qualidade do produto adquirido.

## A pesquisa clínica e a farmacovigilância

Uma das ações tomadas pelos governos para impedir a reincidência de problemas como a talidomida foi a regulamentação, aumentando as exigências nas pesquisas clínicas de segurança antes do lançamento do fármaco.



### Pesquise mais

As pesquisas para lançamento de novos fármacos são as classificadas como nível A em evidência científica. Você pode consultar os níveis de evidência por tipo de estudo no link que segue: BRASIL. Ministério da Saúde. **Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo**. Brasília, [s.d.]. Disponível em: <<https://bit.ly/2zIMSdP>>. Acesso em: 25 maio 2018.

## Fases da Pesquisa Clínica

### Fase pré-clínica:

- Estudo em animais.
- Avalia toxicidade em órgãos específicos, carcinogenicidade, mutagenicidade e teratogenicidade.

### Fase clínica (pré-registro):

#### Fase I

- Verifica: principalmente dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos e tolerabilidade.
- População analisada: pequeno grupo (dezenas) de voluntários saudáveis.

#### Fase II

- Avaliação dose-resposta (margem de segurança).
- População analisada: pequeno grupo voluntários saudáveis.

#### Fase III

- Estabelecer eficácia em estudos comparativos (com placebo ou outro medicamento similar).
- Estudos com maior número de pacientes e maior tempo de análise.

- População de escolha: paciente.
- Última etapa antes da comercialização – nesta etapa se quantifica os efeitos indesejados mais frequentes.



### Refleta

Por que será que, mesmo com tantas fases de pesquisa realizadas antes da aprovação de um produto, ainda assim temos problemas de eventos adversos com alguns medicamentos quando estes já estão sendo comercializado?

## Métodos em Farmacovigilância

É objetivo da farmacovigilância detectar com o máximo de antecedência possível os sinais de riscos.

Algumas reações adversas são características do uso de medicamentos, conforme Quadro 2.3.

Quadro 2.3   RAMs mais comuns. Anafilaxia	Agranulocitose	Anemia aplástica
Cegueira	Focomelia	Insuficiência hepática
Nefrite intersticial	Rabdomiólise	Síndrome Stevens-Johnson
Torsades de <i>pointes</i>	Hipertermia maligna	Lúpus eritematoso sistêmico

Fonte: adaptado de Storpirstis, 2017 (p. 49).

Geralmente esses sinais são reações adversas não descritas ou os dados sobre ela foram pouco descritos. Grande parte dessas reações não são de grande gravidade e dependem da notificação para que esse sinal seja detectado. Nos casos de maior gravidade fica mais clara a identificação e impacto na saúde coletiva. Para auxiliar na coleta dos dados sobre os sinais foram criados os seguintes métodos:



## **Vigilância Passiva – Notificação Voluntária**

Neste caso as suspeitas de reações adversas são transmitidas pelos profissionais ou usuários diretamente ao sistema da vigilância sanitária ou para as empresas farmacêuticas fabricantes. Tem como vantagem o baixo custo e como desvantagens a dificuldade de comparação entre a grande variedade de marcas, a subnotificação, dificuldade para detectar reações tardias, desconhecimento do número de pacientes em utilização do produto (dificultando o cálculo da taxa de incidência),

### **Vigilância Passiva – Série de Casos**

Úteis para gerar hipóteses sobre a relação entre determinado efeito nos pacientes ser decorrente do uso de determinado medicamento.

Ao receber uma notificação de reação adversa, o centro de farmacovigilância procura no sistema de dados outros casos com histórico comuns (doses, regiões, indicações, comorbidades, etc) e exclui da lista os casos em que não existe relação.

Os dados são então analisados, comparados com uma taxa proporcional de notificação ou outras abordagens e, após aplicação de técnicas estatísticas, são selecionados os sinais que caracterizam um risco potencial.

### **Vigilância Ativa**

Na vigilância ativa se busca identificar com maior precisão o número de suspeitas de reações adversas. É um método de gerenciamento aplicado em programas de monitorização, nos quais os usuários de determinado fármaco são cadastrados e acompanhados.

Acontece principalmente por busca sistemática na Rede Sentinela com a coleta de dados, que pode ser por levantamento de registros de atendimento ou entrevistas com usuários.

### **Estudos epidemiológicos**

Os dados obtidos em estudos epidemiológicos, já citados na unidade anterior), como os estudos de caso-controle e coorte, são instrumentos importantes para a farmacovigilância pois promovem uma medida mais precisa, fornecem informações importantes sobre o efeito em população específicas, permite mensuração de índices de mortalidade e letalidade, permitem a comparação entre os usuários com e sem eventos adversos, entre outros.

## Farmacovigilância no Brasil

A Gerência de Farmacovigilância (GFARM) foi criada em 1999 onde também está o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos criado pouco tempo depois, em 2001, ano em que o Brasil entrou para o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS.

Desde então diversas ações foram executadas, como a retirada da fenoltaleína por risco de causar câncer, a retirada de rofecoxibe e lumiracoxibe por risco de eventos cardiovasculares e hepáticos respectivamente, entre outros.

Essas ações foram possíveis graças ao recebimento de notificações de profissionais, usuários, Rede Sentinela, entes do sistema de vigilância sanitária e detentores de registro.

Em 2009, foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa – RCD nº 4, que dispõe sobre as regras de farmacovigilância para quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano que seja regulado pela Anvisa.



### Assimile

Os eventos adversos têm outra classificação segundo a RDC nº4 de 2009, e é a mesma utilizada nos processos de notificação, sendo elas:

- I. Suspeita de reação adversa.
- II. Eventos adversos por desvio de qualidade.
- III. Eventos adversos decorrentes do uso não aprovado.
- IV. Interações medicamentosas.
- V. Inefetividade terapêutica, total ou parcial.
- VI. Intoxicação.
- VII. Uso abusivo.
- VIII. Erros de medicação, potenciais e reais.

Essa resolução determina como devem ser realizadas as ações em farmacovigilância e como proceder em caso de recebimento de reação adversa, incluindo os procedimentos, prazos e informações que devem ser fornecidas. Aborda também o plano de farmacovigilância e o plano de minimização de risco, que devem ser fornecidos no registro ou quando solicitado, e inclui regras para o acompanhamento na fase pós-registro para produtos em fase IV de estudo.



### Pesquise mais

O site da ANVISA disponibiliza diversas instruções para realização de notificações. Estão disponíveis as instruções gerais e direcionadas por temas como: assistência à saúde, medicamentos, vacina e imunoglobulina, artigos médico-hospitalares, kit reagente para diagnóstico, cosméticos, sangue ou componente, saneantes, agrotóxicos. Acesse o link e tenha acesso às informações para notificações relacionadas à farmacovigilância. BRASIL. Ministério da Saúde. **Manuais.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, [s.l., s.d.]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa/manuais>>. Acesso em: 2 maio 2018.

## Sem medo de errar

Foi apresentado para você um caso de uso de talidomida para o tratamento de uma artrite reumatoide não responsiva ao tratamento convencional. E nossa incumbência era ajudar o farmacêutico a se posicionar em relação à notificação ou não dos efeitos adversos apresentados pela paciente.

A talidomida é um medicamento de uso controlado, com indicação oficial para hanseníase (reação hansênica tipo eritema nodoso), DST/AIDS, doenças crônico-degenerativas, sendo estas indicadas para o uso deste fármaco: lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso discoide, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, doença enxerto contra hospedeiro e miolema múltiplo. É possível encontrar estudos para outros usos, porém, em nosso país, esses são os usos aprovados. A bula oficial chega a citar o tempo de resposta ao

tratamento para artrite reumatoide, mas ela não consta claramente na lista de indicações. Sua distribuição é restrita e controlada e a prescrição deve ser feita em notificação de receita de talidomida acompanhada de um termo de responsabilidade/esclarecimento.

A notificação é indicada para os casos de suspeita de reação adversa, eventos adversos por desvio de qualidade, uso não aprovado, interações, inefetividade terapêutica total ou parcial, intoxicação, uso abusivo e erros de medicação.

A decisão de notificação deste caso torna-se necessária, pois não está normatizado o uso para artrite reumatoide, e ainda há o agravante que a paciente está em uma faixa de idade contraindicada. Neste caso, cabe ao farmacêutico notificar à farmacovigilância, e para isso basta seguir as instruções disponibilizadas pela Anvisa.

Esta suposição enquadra-se como um caso duvidoso de *off label*, mas lembre-se que as informações transmitidas, mesmo quando suspeitas, podem ser utilizadas pelo Sistema de Vigilância Sanitária para identificação de efeitos adversos, a fim de aperfeiçoar o conhecimento técnico sobre os medicamentos, acompanhar a qualidade dos produtos e facilitar as ações de promoção e proteção à saúde da população.

## Avançando na prática

### Identificação de problemas relacionados ao medicamento

#### Descrição da situação-problema

Um farmacêutico clínico de um hospital estava diante de um caso interessante. Um paciente, diabético, utiliza diariamente hipoglicemiante oral e uma insulina basal pela manhã. Também faz uso diário de ramipril, fármaco para o tratamento da hipertensão. Após um final de semana em que o paciente fez atividades físicas não habituais, apresentou fortes dores nas costas. Assim, decidiu automedicar-se com prednisona. Após alguns dias utilizando todos esses medicamentos o paciente teve um episódio de desmaio e foi hospitalizado. No hospital foi realizada uma investigação criteriosa para identificar a causa, sendo constatado hiperglicemia e leucopenia induzida por medicamentos. No caso da hospitalização e como desfecho destes eventos, o farmacêutico

deve proceder com notificação dos efeitos adversos ao sistema de farmacovigilância? Se a resposta é sim, como podemos classificar os eventos adversos deste caso e em qual categoria podemos notificá-los no sistema de farmacovigilância?

### Resolução da situação-problema

Todo evento adverso deve ser notificado ao sistema de farmacovigilância, inclusive as suspeitas. Quando diversos casos são notificados em comum, uma suspeita pode se confirmar como um evento adverso e ações poderão ser tomadas pela farmacovigilância, como a restrição de uso ou a retirada do mercado. No caso desse paciente, podemos avaliar dois tipos de eventos, um do tipo A, que se relaciona ao mecanismo de ação da prednisona, cujo efeito colateral é o aumento da glicemia, situação que pode ser agravante para um paciente já diabético. Uma segunda classificação pode ser dada como tipo F, pois o uso de corticoides associado ao fármaco ramipril pode levar à leucopenia, sendo, nesse caso, uma interação. Para fins de notificação, seria interessante classificar esse caso em mais de uma categoria, como “interação medicamentosa” e por “uso abusivo”, por ser um caso de automedicação.

## Faça valer a pena

### 1.

Reações alérgicas à penicilina e a outros antibióticos beta-lactâmicos como as cefalosporinas representam a causa mais comum de hipersensibilidade induzida por drogas, variando entre 0,75% a 10% dos casos (...) e a incidência de reações anafiláticas sistêmicas à penicilina ocorre em aproximadamente 0,01% a 0,2% dos tratamentos, respondendo por cerca de 500 óbitos/ano nos Estados Unidos.

OLIVEIRA, C. H. Teste de hipersensibilidade imediata à penicilina – Aspectos legais. **Revista Brasileira de alergia e imunopatologia**, São Paulo, v. 26, n. 2, mar/abr. 2003. Disponível em: <<https://bit.ly/2NTGCTD>>. Acesso em: 3 maio 2018.



Uma classificação comumente utilizada para as reações adversas à medicamentos são relacionadas a seu mecanismo de ação. De acordo com essa classificação, a hipersensibilidade à penicilina é classificada como:

- a) Tipo A – Aumentada.
- b) Tipo B – Bizarra.
- c) Tipo C – Crônica.
- d) Tipo D – Atrasada.
- e) Tipo E – Fim de uso.

**2.** Um paciente, em consulta farmacêutica, reclama que o novo medicamento prescrito pelo seu médico, o atenolol 50mg, desde que iniciou o tratamento lhe causa fraqueza, cansaço, dor no peito e falta de ar. Chegou a desmaiar em casa no dia anterior. Tentou voltar à consulta, mas o médico está em um congresso e o paciente está ansioso para saber se pode ser algum efeito do medicamento.

Os sintomas descritos pelo paciente são característicos da bradicardia. Avalie o caso e assinale a alternativa correta:

- a) É um evento adverso a medicamentos do tipo A, em que um efeito esperado está aumentado e pode ser solucionado com a redução da dose do medicamento.
- b) É um evento adverso do tipo F (falha), pois os sintomas relatados demonstram uma falha na escolha da terapia farmacológica.
- c) Não é um evento adverso e o paciente deve procurar um médico para exames e diagnóstico.
- d) Você não pode dar essa informação ao paciente pois não tem competência técnica, devendo encaminhá-lo a um pronto-socorro.
- e) É um evento adverso de abstinência pela troca da medicação anterior e introdução da medicação nova.

**3.** A farmacovigilância consiste em ações para vigilância dos problemas relacionados aos medicamentos, sendo acompanhada mundialmente pelo centro de monitorização de medicamentos da OMS, instalado em Uppsala, na Suécia.

Sobre farmacovigilância é correto afirmar:

- a) Todos os dados de farmacovigilância são coletados por notificações espontâneas, ou seja, a forma que o sistema obtém os dados é sempre passiva, demonstrando a importância da notificação.

- b) Evento adverso acontece após o tratamento medicamentoso e é de grande importância clínica pela dificuldade em relacioná-lo com o fármaco causador.
- c) A probabilidade de um paciente apresentar RAM independe da quantidade de medicamentos utilizados. É uma característica inerente do fármaco e sua ocorrência diminui com a troca do medicamento.
- d) Um fator de grande importância da farmacovigilância dos novos fármacos está relacionada ao fato que os ensaios clínicos (mesmo que controlados e randomizados) apresentam limitações inerentes ao estudo aplicado.
- e) São classificadas como erros de medicação os casos em que eventos causados pela inadequação de um medicamento causam lesão no paciente. Os riscos potenciais e sem lesão não entram nessa classificação.

## Seção 2.3

### Estudos epidemiológicos e atenção farmacêutica

#### Diálogo aberto

Caro aluno, nesta seção vamos trabalhar os conceitos de atenção farmacêutica, compreendendo a importância do farmacêutico na prática da farmácia clínica, principalmente para prevenir e solucionar os problemas relacionados com a terapia medicamentosa. Também veremos as principais etapas para um acompanhamento farmacoterapêutico eficiente e os métodos mais utilizados.

Para isso, retomaremos nosso contexto de aprendizagem, no qual o fármaco talidomida e seus usos é o tema em destaque. Imagine-se como um farmacêutico clínico de uma Unidade de Saúde do SUS que faz o acompanhamento farmacoterapêutico de um paciente do sexo feminino que faz uso de talidomida. Esta Unidade de Saúde fica muito próxima de uma farmácia de alto custo, onde muitos pacientes retiram este e outros medicamentos. Devido aos riscos do uso da talidomida, você já pôde perceber a importância do acompanhamento farmacoterapêutico dessa paciente. Sendo assim, no acompanhamento farmacoterapêutico dela, quais pontos você colocaria em destaque para realização do atendimento em relação à prestação do serviço de atenção farmacêutica? Mas para respondermos à essa questão, algumas informações da paciente são necessárias para saber que tipo de ações você poderia sugerir. A paciente não é fumante; toma uma taça de vinho cerca de duas vezes por semana (sextas e sábados); tem diagnóstico de artrite reumatoide e, após um ano, as dores causadas em consequência desta patologia começaram a produzir irritação e ansiedade. Assim, ela se automedica com o fármaco bromazepam 3 mg – que foi prescrito para sua tia, que tem dificuldade para dormir e é ansiosa–; e quando está com muita dor utiliza dipirona sódica 500 mg. Em relação à talidomida, toma um comprimido pela manhã, após o café da manhã, visto que ficou com medo de utilizar o medicamento à noite conforme prescrito. Ela faz esse esquema posológico porque iniciou, por conta própria, o uso do bromazepam e tem medo de



alguma reação adversa caso tome os dois medicamentos à noite. A paciente é casada e faz uso de preservativo como método contraceptivo, sua menstruação é normal e ela sente muito sono durante o dia.

Para conseguirmos responder ao questionamento levantado, vamos estudar nesta seção os conceitos gerais da atenção farmacêutica, as perspectivas da aplicação dos conhecimentos e a situação atual da atenção farmacêutica no Brasil. Bons estudos!

## Não pode faltar

### Conceitos gerais da atenção farmacêutica

Segundo Ivama et al. (2002), na década de 1960 surgiu o conceito de Farmácia Clínica, um serviço farmacêutico focado no paciente, baseado na revisão e aprimoramento da farmacoterapia exercida no ambiente hospitalar para garantir o uso seguro de medicamentos. A relação do farmacêutico nessas equipes era geralmente com outros profissionais das equipes de saúde, com consulta aos prontuários. Havia pouco contato direto com o paciente, restrito a algumas visitas aos leitos hospitalares.

Com o crescimento da indústria farmacêutica, que não absorvia todos os profissionais do mercado, o farmacêutico passou a ser um dispensador de medicamentos. Para Ivama et al. (2002), essa posição levou professores e estudantes da Universidade São Francisco, nos Estados Unidos a uma insatisfação que culminou com a implantação das atividades de Farmácia Clínica na atenção básica, levando em consideração que o medicamento é um insumo estratégico na recuperação da saúde e focando as necessidades do paciente, que deveria receber a atenção necessária e a garantia de segurança em seu tratamento. De acordo com Pereira e Freitas (2008), em 1987 Charles Hepler e Linda Strand publicaram um artigo que foi o início da reorientação da atuação do farmacêutico, colocando o cuidado ou atenção ao paciente como uma responsabilidade e uma oportunidade de atuação profissional. Segundo os autores, assumir a responsabilidade pela prevenção e redução dos problemas relacionados aos medicamentos restaura a antiga importância dos boticários no sistema de saúde. Além disso, afirmam que a "reprofissionalização" do farmacêutico estará completa somente

quando os farmacêuticos aceitarem sua responsabilidade social para garantir a segurança e eficácia da terapia medicamentosa.

Esse foi o primeiro passo para a modificação do perfil profissional. Atualmente, as diretrizes curriculares do curso de farmácia são generalistas, com foco na prática clínica. Assim, o crescimento da atuação clínica do profissional no Brasil já começa a ser perceptível.

### Importância da Atenção Farmacêutica

Os problemas relacionados aos medicamentos (PRM) podem ser responsáveis por mais de 20% das internações de urgência nos hospitais (cerca de 3,2 milhões de internações com custo médio de R\$ 1.135,26 por internação) e desses, 70% poderiam ser prevenidos com a atuação clínica do farmacêutico.

Um exemplo dos resultados positivos alcançados com a atenção farmacêutica foi a implantação de consultórios farmacêuticos nas unidades básicas de saúde, pela prefeitura de Curitiba, em parceria com a Universidade Federal do Paraná.



O resultado de 7 meses de acompanhamento para 2710 consultas foi uma melhora de 60% na adesão ao tratamento, 62% fizeram exames de acompanhamento de sua farmacoterapia, 37% tiveram mudanças na farmacoterapia decorrentes de intervenções realizadas e 44% tiveram encaminhamento para retorno às consultas médicas, graças às orientações recebidas pelo paciente. (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016, p. 32)



### Pesquise mais

Você pode conhecer melhor as bases legais para atuação clínica do farmacêutico no documento que segue.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde – PROFAR**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016. Disponível em: <<https://bit.ly/2JxCa9F>>. Acesso em: 14 maio 2018.

## Características da Atenção Farmacêutica

A atenção farmacêutica consiste na relação entre os medicamentos, os cuidados ao paciente e os resultados alcançados. Segundo a Organização Mundial de Saúde:

A atenção farmacêutica é um conceito de prática profissional em que o paciente é o beneficiário das ações do farmacêutico, e compreende o conjunto de atitudes, comportamentos, compromissos, inquietações, valores éticos, funções, conhecimentos, responsabilidades e habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente. (OMS, 1993, p. 3)

São componentes da atenção farmacêutica:

- Educação em saúde.
- Orientação farmacêutica.
- Dispensação.
- Entrevista farmacêutica.
- Seguimento (acompanhamento) farmacoterapêutico.
- Registros e análise de dados.

Figura 2.3 | Triade base para a atenção farmacêutica



Fonte: adaptada de Ferracini, Almeida e Borges Filho (2010, p. 48).

Os termos Atenção Farmacêutica e Assistência Farmacêutica não são sinônimos, por serem atividades diferenciadas. A assistência farmacêutica é uma atividade multidisciplinar e engloba todas as atividades relacionadas ao medicamento, desde sua seleção, passando pela aquisição e demais etapas até chegar ao usuário. A atenção farmacêutica é uma atividade do farmacêutico e visa ao acompanhamento do usuário para garantir o uso racional de medicamentos, prevenir os eventos adversos e assegurar os resultados. O quadro a seguir demonstra as diferenças básicas entre as duas atividades.

Quadro 2.4 | Assistência Farmacêutica versus Atenção Farmacêutica

<b>Assistência Farmacêutica</b>	<b>Atenção Farmacêutica</b>
Multidisciplinar.	Atividades específicas do farmacêutico.
Estratégia para o fortalecimento da atenção básica à saúde no SUS. Trata das ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde (individual e coletiva), nas quais o medicamento é o insumo essencial. Visando proporcionar o acesso e o uso racional de medicamentos.	Modelo de prática profissional, em que há interação direta do farmacêutico com o usuário. Visa alcançar resultados definidos e mensuráveis por meio da racionalização da farmacoterapia. É uma atividade do ciclo da Assistência Farmacêutica.

Fonte: elaborado pela autora.

As decisões sobre o uso dos medicamentos incluem modificações na farmacoterapia como alterações de dose, via de administração, troca de fármaco ou suspensão da terapia. Esses itens são possíveis mediante acompanhamento da terapia farmacológica. Também deve ser considerado nessa etapa que o paciente já tenha recebido todas as informações necessárias.

Os cuidados ao paciente estão relacionados às atividades multidisciplinares e estas se relacionam ao planejamento farmacoterapêutico, todos realizados para alcançar resultados como:

- Cura de uma doença.
- Redução ou eliminação dos sintomas.
- Estabilização e controle do progresso de doenças crônicas.
- Prevenção de doenças e sintomas.

Para alcançar esses resultados, as ações de acompanhamento (seguimento) farmacoterapêutico devem estar direcionadas para identificar, resolver e prevenir problemas relacionados à medicamentos (PRM).

Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM) e Resultados Negativos Associados à Medicação (RNM)

Os problemas relacionados aos medicamentos são quaisquer situações que causam ou podem causar o aparecimento de resultados negativos relacionados à farmacoterapia e que podem interferir na qualidade de vida do usuário.

Inicialmente, problemas relacionados aos medicamentos (PRM) era um termo único, porém algumas confusões quanto à classificação resultaram no desenvolvimento do termo **Resultados Negativos Associados à Medicação** (RNM) para deixar mais claro quais os problemas e quais as consequências. O termo ficou então definido para conceitar as alterações indesejadas no estado de saúde do paciente atribuíveis ao uso (ou falta do uso) dos medicamentos, levando à falta de sucesso na obtenção do resultado terapêutico esperado. Podem ser medidos por variáveis clínicas (sintoma, sinal, evento clínico, medição metabólica ou fisiológica, morte).



### Exemplificando

São alguns problemas comuns relacionados à medicamentos: indicação sem tratamento ou tratamento sem indicação; tratamento errado; reações adversas; dose errada (subdose ou superdosagem); interações medicamentosas, entre outros.

Por exemplo: um paciente diabético, idoso e usuário de diversas medicações, utiliza a metformina 850mg para controle da glicemia, prescrito para ser utilizado três vezes ao dia, às refeições. O paciente não utiliza a medicação conforme a prescrição, pois considera desnecessária a ingestão de tantos comprimidos ao dia. Avaliando o

caso, segundo a classificação do terceiro Consenso de Granada, é um Resultado Negativo associado à Medicação, classificado como um **Problema de Saúde Não Tratado** que, na classificação anterior, seria PRM 1, na qual o paciente não utiliza os medicamentos que necessita (falta de adesão).

O Quadro 2.5 apresenta a classificação dos Resultados Negativos associados à Medicação (RNM) descritos pelo terceiro Consenso de Granada. No quadro também é possível verificar as classificações anteriores, feitas como problemas relacionados aos medicamentos (PRM), de modo que é possível visualizar as modificações. As informações do primeiro consenso de 1998 constam em negrito entre parênteses, as modificações na descrição dos PRMs realizadas em 2002 estão descritas fora dos parênteses. Na coluna RNM *versus* PRM consta a última alteração de 2009, que modificou a identificação numérica do PRMs pela nomenclatura geral do RNM em *itálico*. O quadro apresenta as diversas versões do consenso como forma de compilar as alterações, visto que, apesar das mudanças, é muito comum a utilização da forma numérica para classificar os problemas relacionados à medicação.

Quadro 2.5 | Classificação dos RNM de acordo com os Consensos de Granada. A descrição fora dos parênteses é referente ao Consenso de 2002, atualmente utilizada, e a definição dentro dos parênteses é a definição de 1998.

RNM <i>versus</i> PRM	Descrição
<b>Necessidade</b>	
<i>Problema de saúde não tratado</i> <b>Antigo PRM 1</b>	O paciente sofre de um problema de saúde por não receber a medicação de que necessita ( <b>O paciente não usa os medicamentos dos quais necessita</b> ).
<i>Efeito de medicamento desnecessário</i> <b>Antigo PRM 2</b>	O paciente sofre de um problema de saúde por receber uma medicação de que não necessita ( <b>O paciente usa um medicamento do qual não necessita</b> ).

<b>Efetividade</b>	
<i>Inefetividade não quantitativa</i> <b>Antigo PRM 3</b>	O paciente sofre de um problema de saúde em consequência de uma inefetividade não quantitativa da medicação ( <b>O paciente utiliza um medicamento que foi mal selecionado</b> ).
<i>Inefetividade quantitativa</i> <b>Antigo PRM 4</b>	O paciente sofre de um problema de saúde em consequência de uma inefetividade quantitativa da medicação ( <b>O paciente utiliza dose, horário ou duração de tratamento inferior ao que necessita</b> ).
<b>Segurança</b>	
<i>Insegurança não quantitativa</i> <b>Antigo PRM 5</b>	O paciente sofre de um problema de saúde em consequência de uma insegurança não quantitativa da medicação ( <b>O paciente utiliza dose, horário ou duração de tratamento superior ao que necessita</b> ).
<i>Insegurança quantitativa</i> <b>Antigo PRM 6</b>	O paciente sofre de um problema de saúde em consequência de uma insegurança quantitativa da medicação ( <b>O paciente utiliza um medicamento que causa reações adversas</b> ).

Fonte: adaptado de Comitê de Consenso, 2007 (p. 7-8, 15).

Para ficar claro: um novo conceito de PRM foi proposto no *Foro de Atención Farmacéutica*. Esta é uma instituição política e de ciências relacionadas com o mundo da Farmácia, que assumiu o compromisso de consensualizar um conjunto de definições, de

modo que todos os profissionais que estão relacionados à atenção farmacêutica utilizem os mesmos termos com significado idêntico. Assim, termo PRM passa a ter a seguinte definição:



**Aquelas situações que causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado ao uso dos medicamentos". Portanto, os PRM passam a ser todas as situações que colocam o usuário de medicamentos em maior risco de sofrer um RNM. Neste momento, os PRM deixam de ser conceitualmente equivalentes aos RNM, ficando perfeitamente diferenciados. (HERNÁNDEZ; CASTRO; DÁDER, 2014, p. 24)**

O terceiro Consenso de Granada (2009) descreve alguns problemas relacionados aos medicamentos (PRM) que podem levar à ocorrência de Resultados Negativos associados à Medicação (RNM). São PRM:

- Erros de administração do medicamento.
- Características pessoais.
- Problemas de conservação.
- Contraindicações.
- Problemas com doses, horários e/ou duração do tratamento.
- Duplicidade de tratamento.
- Erro de dispensação.
- Erro de prescrição.
- Não adesão ao tratamento.
- Interações medicamentosas.
- Outros problemas de saúde que interferem no tratamento.
- Risco de efeitos adversos.
- Outros.

Seguem alguns exemplos de Problemas Relacionados à Medicamentos , segundo a classificação do terceiro Consenso de Granada.



- O paciente não toma o medicamento que necessita por que é muito caro e não consegue comprar o medicamento = problema de saúde não tratado (antigo PRM 1) – necessidade.
- O paciente toma o mesmo medicamento duas vezes, prescrito por médicos diferentes = insegurança quantitativa (antigo PRM 6) – segurança.
- O paciente toma metade da dose prescrita para o medicamento “durar mais”, tomando uma dose menor que a dose efetiva = inefetividade quantitativa (antigo PRM 4) – efetividade.
- O paciente toma mais de um medicamento, sendo que um deles aumenta a excreção do outro (diminuindo o efeito) = inefetividade quantitativa (antigo PRM 4) – efetividade.

### Erros de prescrição

Os erros de prescrição incorreta causam um prejuízo anual de cerca de 42 bilhões de dólares para os Sistemas de Saúde, conforme dados publicados na Revista do Farmacêutico de março de 2018 (GONÇALVEZ, 2018, p. 44). Uma das funções do farmacêutico é a análise da prescrição antes da dispensação ou manipulação para identificação de irregularidades e, assim, prevenir os erros relacionados aos medicamentos. Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa, RDC n° 44/09 (BRASIL, 2009), o farmacêutico deve avaliar os seguintes itens:

- Legibilidade da prescrição e ausência de rasuras.
- Identificação do paciente.
- Identificação do medicamento (concentração, dose, forma farmacêutica, quantidade).
- Modo de usar e tempo de tratamento.
- Loca e data.
- Identificação do prescriptor.

A norma citada também descreve que o paciente deve ser orientado quanto à importância no cumprimento da posologia, ao risco de interações com outros fármacos e alimentos, reações adversas potenciais e modo de conservação. A Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa n° 67/07, além dos itens citados,

descreve ainda a necessidade de avaliação da compatibilidade dos componentes da formulação (BRASIL, 2007). Quando em ambiente hospitalar, também se recomenda verificar se o diluente é compatível com o fármaco prescrito e se a via de administração está correta (por exemplo, um medicamento que deve ser aplicado por via intramuscular pode estar prescrito por via endovenosa).



### Assimile

Os conceitos de problemas relacionados aos medicamentos e resultados negativos associados à medicação estão relacionados à prática da atenção farmacêutica utilizada pelo farmacêutico para classificação dos problemas e para direcionar o tipo de intervenção. Não confundir com Assistência Farmacêutica, que são todas as ações relacionadas com o medicamento, incluindo compras, armazenamento e dispensação, entre outros.

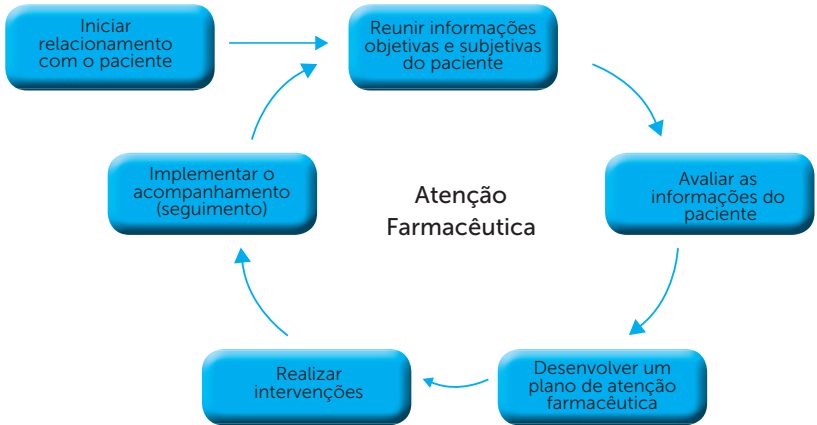
### Seguimento farmacoterapêutico

É parte da atenção farmacêutica na qual o farmacêutico assume ativamente o acompanhamento do usuário de medicamentos responsabilizando-se pelo paciente, detectando, prevenindo e solucionando PRM. Esse processo deve ser sistemático, contínuo e documentado.

O processo de seguimento pode seguir diversos modelos ou podem, ainda, ser adaptados à realidade local, porém todos têm fases em comum, que são:

1. Coleta de dados e acolhimento: recepção do paciente, cadastramento, anamnese farmacêutica.
2. Avaliação dos dados coletados: estudo do paciente e da farmacoterapia.
3. Plano de cuidado: acompanhamento do tratamento (monitorização) e intervenções se necessário.

Figura 2.4 | Fluxo básico da Atenção Farmacêutica



Fonte: elaborada pela autora.

Dentro os diversos métodos disponíveis, o mais utilizado para acompanhamento é o Método Dáder, elaborado pelo grupo de Farmácia da Universidade de Granada, mas outros como o SOAP e PWTB também são utilizados.

O método SOAP consiste em coletar os dados subjetivos e objetivos, a avaliação dos dados e a elaboração do plano de cuidado. É um método simples, geralmente montado em forma de quadrante, no qual um relatório é elaborado para cada novo problema:

Quadro 2.6 | Quadrantes avaliados no método SOAP

<b>S (subjetivos)</b>	<b>O (Objetivos)</b>
As informações subjetivas são obtidas do paciente ou cuidador. Representam informações históricas que nem sempre podem ser verificadas. Ex.: queixas, histórico da doença, histórico familiar, medicações anteriores e em uso, reações adversas, etc.	Os dados objetivos são aqueles que podem ser verificados. Ex.: sinais vitais, exames laboratoriais, exames físicos, prontuário do paciente.

A (avaliação)	P (Plano)
<p>Nesta etapa é feita a análise dos registros subjetivos e objetivos, com o cruzamento das informações obtidas. Nesta etapa identifica-se a presença de eventos adversos à terapia medicamentosa.</p>	<p>Com base nos dados obtidos e nos resultados da avaliação, é possível então estabelecer um plano de cuidado e acompanhamento, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- orientações e novas recomendações.</li> <li>- intervenções na terapia.</li> <li>- monitoramento do paciente.</li> </ul>

Fonte: elaborado pela autora.

O mesmo objetivo de avaliar as necessidades do paciente referentes à terapia medicamentosa tem o método PWDT (Pharmacist's Workup of Drug Therapy), criado por Strand e seus colaboradores. Nesse modelo as atividades estão divididas em Análise de Dados, Desenvolvimento de um Plano de Cuidado e Monitorização e Avaliação.

- Análise de dados: entrevista, caracterização da terapia e identificação de PRM.
- Plano de atenção: prevenir e/ou resolver PRM, terapias não farmacológicas.
- Monitorização e avaliação: nível dos resultados e reavaliação das necessidades.

Segundo seu criador, são sete os passos fundamentais para documentar as atividades de Atenção Farmacêutica:

1. Coleta e interpretação das informações relevantes do paciente.
2. Identificar a presença de problemas relacionados à medicação.
3. Descrição dos objetivos terapêuticos desejados.
4. Descrição das alternativas terapêuticas disponíveis e possíveis.
5. Selecionar e individualizar o tratamento mais adequado.
6. Implementar a modificações na terapia.
7. Traçar o plano de monitoramento e avaliação dos resultados.

O método Dáder baseia-se na avaliação do histórico de saúde, medicamentos e estado atual do paciente, por meio de etapas bem documentadas, também com o objetivo de detectar e resolver problemas relacionados à medicação. Segundo o terceiro Consenso de Granada, é uma prática continuada, sistematizada e documentada, cujo objetivo é prevenir e resolver Resultados Negativos associados à Farmacoterapia e alcançar resultados concretos.

Deve-se documentar:

- Dados do paciente.
- Motivos que levaram o paciente a procurar a consulta farmacêutica.
- Problemas de saúde atuais e anteriores.
- Problemas com tratamentos medicamentosos (atuais ou anteriores).
- Farmacoterapia em uso e história farmacêutica.
- Evolução e resultado das intervenções.
- Consentimento do paciente.
- Comunicações com outros profissionais.

Fases do Dáder

1. Oferta do serviço.
2. Primeira entrevista.
3. Estado de situação.
4. Fase de estudo.
5. Fase de avaliação.
6. Fase de intervenção.
7. Resultado da intervenção.
8. Novo estado de situação.
9. Entrevistas sucessivas.

Fase do Método Dáder	Descrição
Oferta do serviço	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É a oferta ativa (por exemplo, na dispensação) ou busca direta pelo cliente.</li> <li>- Após o aceite, pedir para o paciente trazer na primeira entrevista todos os medicamentos que tem em casa (inclusive os que não está utilizando) e todos os documentos referentes a sua saúde (laudos, receitas, análises clínicas, etc.).</li> </ul>
Primeira entrevista	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Realizar a entrevista em ambiente adequado e acolhedor, demonstrar empatia, registrar todos os dados, revisar as informações obtidas.</li> </ul>
Estado de situação	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É a visão da situação <b>atual</b> do paciente.</li> <li>- Registrar os problemas de saúde, medicamentos utilizados, avaliação da necessidade, efetividade e segurança e PRM da terapia.</li> </ul>
Fase de estudo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo das características da doença e do medicamento.</li> </ul>
Fase de avaliação	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cruzamento dos dados informações pelo paciente.</li> <li>- Estabelecimento das suspeitas de PRM e RNM.</li> <li>- Avaliar: o doente necessita do medicamento? O medicamento é efetivo? O medicamento é seguro?</li> </ul>
Fase de intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quando detectado PRM, elaborar plano para resolução.</li> <li>- A intervenção pode ser oral ou escrita (preferível), direto do farmacêutico com o doente, direto com o médico ou com o médico por intermédio do doente.</li> </ul>
Resultado da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acompanhamento dos resultados da intervenção.</li> <li>- A intervenção pode ser aceita e o problema de saúde resolvido ou não.</li> <li>- A intervenção pode não ser aceita e o problema de saúde resolvido ou não (é aceita quando o paciente e prescritor aceitam a intervenção).</li> <li>- Quando não solucionado o PRM, novas intervenções devem ser realizadas.</li> </ul>

Novo estado de situação	- Atualizar o estado de situação após intervenção (o estado de situação deve ser atualizado sempre que tiver alteração na farmacoterapia ou na situação de saúde do paciente).
Entrevistas sucessivas	- Acompanhamento do paciente .

Fonte: adaptado de Hernández, Castro e Dáder (2014).



## Pesquise mais

A cartilha *Farmácia Clínica*, publicada pelo Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, traz em seus anexos alguns modelos de formulários para registro de atendimento farmacêutico. Essa cartilha está disponível no link que segue. BRASIL. **Farmácia Clínica**. 1ª ed. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2015. 44 p. Disponível em: <<https://bit.ly/2LgDjaF>>. Acesso em: 15 maio 2018.

### Atenção Farmacêutica no Brasil

A atenção farmacêutica no Brasil começou timidamente com ações isoladas, pois havia uma crise de identidade profissional do farmacêutico, pouca atuação junto às equipes multiprofissionais de saúde, além da falta de reconhecimento social.

Com a publicação das Resoluções nº 585 e nº 586 em 2013 pelo Conselho Federal de Farmácia, que regulamentam as atribuições clínicas do farmacêutico e a prescrição farmacêutica, e pela Lei 13.021 de 2014, que regulamentou e ampliou a relação dos serviços que podem ser realizados em farmácias, os farmacêuticos tiveram mais segurança para atuar de forma clínica e os movimentos de atenção farmacêutica começaram a crescer em todo país. Segundo dados da revista do farmacêutico de março de 2018, os consultórios farmacêuticos já estão inseridos em 350 municípios farmacêuticos, sendo que na região sudeste, 585 farmácias já contam com o serviço (NERI, 2018, p. 31).

Nestes consultórios são oferecidos os serviços de acompanhamento farmacoterapêutico, teste de glicemia capilar, verificação de pressão arterial, sendo os principais beneficiados os usuários de polifarmácia.

O desafio é a popularização dos consultórios e a mudança de visão da população, para compreender que o farmacêutico não é um vendedor de medicamentos e sim um profissional importante para a saúde coletiva. Essa mudança de posicionamento conta com o apoio dos Conselhos Regionais e Federal de Farmácia, porém o profissional deve se posicionar de modo coerente, adquirir os conhecimentos necessários e se atualizar constantemente, trabalhando seu marketing pessoal para transmitir confiança aos usuários e às equipes de saúde.



### Refleta

Quando você vai a um hospital, você sabe quem é o médico antes mesmo que ele se identifique para você? E um advogado, você percebe um posicionamento diferente desse profissional? E quando você vai a uma farmácia, você diferencia facilmente o balconista do farmacêutico? O que é necessário para melhorar o posicionamento do profissional farmacêutico para valorização de sua atuação?

## Sem medo de errar

Em nossa situação problema, tínhamos o desafio de ajudar um farmacêutico clínico de uma Unidade de Saúde do SUS que faz o acompanhamento farmacoterapêutico de um paciente do sexo feminino usuária de talidomida. Sendo assim, no acompanhamento farmacoterapêutico desta paciente, quais pontos você colocaria em destaque para realização do atendimento, em relação à prestação do serviço de Atenção Farmacêutica?

Para o roteiro de atendimento você pode utilizar qualquer método de seguimento farmacoterapêutico. Geralmente os profissionais elaboram formulários padronizados, baseados em cada fase do método Dáder, mas é possível sugerir outros modelos de acompanhamento.

O Conselho Federal de Farmácia disponibiliza dois modelos, um para preenchimento e um com instruções pelo método SOAP, que estão disponíveis em: <<https://bit.ly/2mqsW5O>> e em <<https://bit.ly/2LpZnPU>> (CFF, 2015).



É importante conter, pelo menos:

- Dados pessoais.
- Hábitos (consumo de bebidas, fumo, alimentação).
- Histórico médico.
- Histórico farmacoterapêutico (incluir os medicamentos em desuso e histórias anteriores de problemas com medicamentos).
- Exames laboratoriais, laudos e receitas médicas.
- Local para análise e intervenção.
- Campo para acompanhamento.

No caso dessa paciente, ela deve ser orientada quanto aos eventos adversos comuns da talidomida:

- A sonolência é um evento adverso da talidomida, que ocorre principalmente no início do tratamento, mas pode estar aumentada pelo uso do fármaco bromazepam. Não é recomendado o uso de talidomida com ansiolíticos, pois há o risco de aumento do efeito sedativo da talidomida. O mesmo ocorre com o consumo de álcool (aumento de efeito tóxico: PRM 5).
- Em relação ao uso do bromazepam, ainda há o agravante de estar sendo utilizado sem prescrição médica (uso de medicamento sem indicação: PRM 2).
- É recomendado que a paciente utilize um segundo método contraceptivo, pelo risco de teratogênese no caso de gravidez não programada. Reforçar a recomendação do médico para procurar o ginecologista. Esse encaminhamento pode ser feito por escrito.
- Como intervenção, você pode encaminhar a paciente para um médico para avaliar a real necessidade da utilização do ansiolítico e orientar a paciente a não utilizar esse medicamento sem prescrição médica.
- No acompanhamento, verificar se a sonolência diminuiu com a suspensão do álcool e do ansiolítico. Sugerir tratamentos alternativos para controle da ansiedade.

### Atenção Farmacêutica – Caso Clínico.

#### Descrição da situação-problema

A paciente Ana, de 66 anos, relata ter boa saúde e dela cuidar por conta própria, mas não vai às consultas médicas, a não ser em urgências. Diz que “quem procura, acha” e que não gosta de ficar procurando problema. Está procurando a farmácia para relatar dores nas costas, decorrentes de uma fratura que teve no tornozelo e que, segundo seu relato, “quando vira o tempo” dificulta a caminhada, causando “dor nas costas”. A paciente toma meio comprimido de losartana 50 mg quando a pressão arterial está alterada (faz acompanhamento em casa por meio de automonitoramento). Esse não foi o medicamento prescrito, mas como se sentiu mal com a prescrição, decidiu tomar o medicamento do marido há dois anos e relata que “esse resolveu”. Ao verificar a pressão arterial no momento da consulta, o resultado foi 140 x 90 mmHg, e a glicemia capilar, 97mg/dL. A paciente não faz exames desde a cirurgia do tornozelo (há dez anos) e utiliza chá de cabelo de milho diariamente para controlar a pressão arterial. Como você classificaria esse caso de acordo com o resultado negativo resultante da terapia medicamentosa, e qual o PRM que você consegue identificar no caso?

#### Resolução da situação-problema

O problema relacionado à farmacoterapia no caso dessa paciente é a falta de adesão e automedicação, ambos relacionados à necessidade.

De acordo com a tabela de classificação de RNM, a paciente tem um problema de saúde não tratado (hipertensão arterial) e utiliza um medicamento sem indicação (chá de cabelo de milho).

A ação indicada para essa paciente é a orientação quanto aos problemas da hipertensão arterial sistêmica não controlada e quanto aos riscos da automedicação, e, como intervenção, um encaminhamento a um cardiologista.

## Faça valer a pena

**1.** O Método Dáder é um dos modelos de seguimento farmacoterapêutico mais utilizados para o processo de Atenção Farmacêutica. Foi elaborado pelo Grupo de Investigação em Atenção Farmacêutica da Universidade de Granada e tem como objetivo estruturar o atendimento farmacêutico de modo a otimizar a farmacoterapia e reduzir os Problemas Relacionados à Medicamentos (PRM). Avalie as afirmações a seguir:

I - Denomina-se PRM “aquelas situações que causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado ao uso dos medicamentos” (HERNÁNDEZ; CASTRO; DÁDER, 2014, p. 24).

II - As prescrições ilegíveis não são consideradas problemas relacionados à medicação, por não fazerem parte da classificação do terceiro Consenso de Granada.

III - Define-se Resultados Negativos Associados ao uso dos Medicamentos (RNM) alterações não desejadas no estado de saúde do doente atribuíveis ao uso (ou desuso) dos medicamentos.

As afirmações que estão corretas, de acordo com o terceiro Consenso de Granada são:

- a) I, somente.
- b) II, somente.
- c) I e II, somente.
- d) I e III, somente.
- e) I, II e III.

**2.** Com o aumento do número de idosos, há também um aumento na prevalência de doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, doenças articulares e cognitivas e, com frequência, doenças associadas. Isso leva a um aumento no consumo de medicamentos e, conseqüentemente, a um aumento na incidência dos resultados negativos associados aos medicamentos. Com base nessa situação, analise as afirmativas a seguir:

1. A polifarmácia é o uso de pelo menos um fármaco desnecessário em um rol de prescrições supostamente necessárias.

2. A polifarmácia pode ocasionar não adesão, reações adversas, erros de medicação, aumento do risco de hospitalização e aumento dos custos com a saúde.

3. As interações medicamentosas podem levar a diversos resultados negativos associados à farmacoterapia, como o aumento ou a diminuição de efeito e suas conseqüências.

4. A adesão terapêutica significa cooperação do paciente com os profissionais de saúde.

É correto o que se afirma em:

- a) 1 e 2.
- b) 3 e 4.
- c) 1 e 3.
- d) 2 e 4.
- e) 2 e 3.

**3.** Analise os casos a seguir:

1 – O paciente está utilizando naproxeno para tratar uma tendinite. Foi ao pronto-socorro devido a uma lesão no jogo de futebol e a ele foi prescrito diclofenaco de sódio. Após quatro dias de tratamento, o paciente acorda com uma dor insuportável no estômago.

2 – Paciente usuário de captopril, recebeu uma prescrição de indometacina para tratamento de dores decorrentes da artrose. Após alguns dias de tratamento, ele verificou que sua pressão arterial, que estava controlada, voltou a ficar elevada.

3 – O paciente, por causa de uma ansiedade elevada, resultado dos exames finais, teve uma crise de pânico durante a aula. Após ser socorrido pelo enfermeiro de plantão na enfermaria da faculdade, decidiu utilizar chá de folha de alface para controle da ansiedade.

A alternativa que descreve a correta relação entre o caso descrito com classificação dos Resultados Negativos associados aos Medicamentos (RNM) descritos pelo terceiro Consenso de Granada é:

- a) 1 – Insegurança quantitativa, 2 – Inefetividade quantitativa, 3 – Problema de saúde não tratado.
- b) 1 – Inefetividade quantitativa, 2 – Insegurança quantitativa, 3 – Problema de saúde não tratado.
- c) 1 – Insegurança não quantitativa, 2 – Inefetividade quantitativa, 3 – Efeito de medicamento não necessário.
- d) 1 – Inefetividade não quantitativa, 2 – Inefetividade quantitativa, 3 – Efeito de medicamento não necessário.
- e) Insegurança quantitativa, 2 – Efeito de medicamento não necessário, 3 – Problema de saúde não tratado.

# Referências

BELLAN, N., PINTO, T. J. A. **Diretrizes do processo de regulamentação sanitária dos medicamentos no Brasil**. Barueri: Manole, 2016.

BISSON, M. P. **Farmácia clínica & atenção farmacêutica**. 3.ed. Barueri: Manole, 2016.

BONITA, R., BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. **Epidemiologia básica**. 2.ed. São Paulo: Editora Santos, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim de farmacovigilância**. Brasília, ano I, n.1, jul./set. 2012. Disponível em: <<https://bit.ly/2LiBgCV>>. Acesso em: 3 maio 2018.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Notivisa** – Sistema Nacional de Notificações para Vigilância Sanitária – Módulo de Notificação. Versão 7, [s.l., s.d.]. Disponível em: <<https://bit.ly/2NqGoSL>>. Acesso em: 3 maio 2018.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa – RDC nº 44 de 17 de agosto de 2009**. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Diretoria Colegiada: Brasília, 2009. Disponível em: <<https://bit.ly/2kklsz8>>. Acesso em: 15 maio 2018.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 4 de 10 de fevereiro de 2009**. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasília, fev. 2009. Disponível em: <<https://bit.ly/2Jv1Fs1>>. Acesso em: 3 maio 2018.

\_\_\_\_\_. **Farmácia Clínica**. 1ª ed. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2015. 44 p. Disponível em: <<https://bit.ly/2LgDjaF>>. Acesso em: 15 maio 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo**. Brasília, [s.d.]. Disponível em: <<https://bit.ly/2zIMSdP>>. Acesso em: 25 maio 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Talidomida: orientação para o uso controlado**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <<https://bit.ly/2L3XIFV>>. Acesso em: 25 maio 2018.

\_\_\_\_\_. **Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde – PROFAR**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016. Disponível em: <<https://bit.ly/2JxCa9F>>. Acesso em: 14 maio 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Portaria nº. 204, de 17 de fevereiro de 2016**. Gabinete do Ministro. Brasília, 2016. Disponível em: <<https://bit.ly/2onJFHP>>. Acesso em: 9 maio 2018.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa – RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007**. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diretoria Colegiada: Brasília, 2007. Disponível em: <<https://bit.ly/2GuRtyn>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Curso Básico de Vigilância Epidemiológica**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília, 2005. Disponível em: <<https://bit.ly/2NI4VJT>>. Acesso em: 26 abr. 2018.

CASTRO, C. G. S. O. (Coord.). **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. Disponível em: <<http://books.scielo.org/id/zq6vb>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

COÊLHO, H. L. L.; ARRAIS, P. S. D. Desenvolvimento da farmacoepidemiologia no Brasil: I Seminário Brasileiro de Farmacoepidemiologia. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 204-206, jan./mar. 1999. Disponível em: <<https://bit.ly/2NnOJaG>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

COMITÉ DE CONSENSO. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación. **Ars Pharmaceutica**, v. 48, n. 1, p. 5-17, 2007. Disponível em: <<https://bit.ly/2f6wkNQ>>. Acesso em: 14 maio 2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **CFF disponibiliza modelos de formulários para documentação de serviços clínicos**. Brasília, 12 fev. 2015. Disponível em: <<https://bit.ly/2NrErp9>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

FERRACINI, F. T. et al. **Farmácia clínica: manuais de especialização**. 1. ed. Barueri: Manole, 2014.

FERRACINI, F. T.; ALMEIDA, S. M.; BORGES FILHO, W. M. **Farmácia clínica: manuais de especialização**. 1. ed. Barueri: Manole, 2014.

FIGUEIREDO, P. M. et al. Reações Adversas a Medicamentos. **Revista Fármacos e Medicamentos**. São Paulo, v. 34, n. 6, mai./jun. 2006. Disponível em: <<https://bit.ly/2mrGgqC>>. Acesso em: 3 maio 2018.

FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G. dos; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Revista Química Nova**. São Paulo, v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008. Disponível em: <<https://bit.ly/2u1VW7B>>. Acesso em: 9 maio 2018.

FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS – FUNED. **FUNED Talidomida**. [S.l., s.d.]. Disponível em: <<https://bit.ly/2Np4PQq>>. Acesso em: 25 maio 2018.

GOMES, E. C. de S. **Conceitos e ferramentas da epidemiologia**. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2015. Disponível em: <<https://bit.ly/2KzPjEk>>. Acesso em: 26 abr. 2018.

GONÇALVES, R. Erros de prescrição e seus impactos na saúde. **Revista do Farmacêutico**, São Paulo, n. 133, p. 44-45, jan./mar. 2018. Disponível em: <<https://bit.ly/2zPoze7>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

GUSMÃO, J. D.; SILVA FILHO, W. M. **Epidemiologia Aplicada à Saúde Pública**. 1ª ed. Montes Claros: Instituto Federal do Norte de Minas Gerais, 2015. Disponível em: <<https://bit.ly/2MK9GeT>>. Acesso em: 26 abr. 2018.

HEPLER, C. D. A terceira onda na educação farmacêutica: o movimento clínico. **Sou. J. Pharm. Educ.**, Arlington, v. 51, n. 4, p. 369-385, 1987.

HERNÁNDEZ, D. S.; CASTRO, M. M. S.; DÁDER, M. J. F. **Método Dáder**: guia de seguimento farmacoterapêutico. 3ª ed (versão em português). Alfenas: Universidade Federal de Alfenas, 2014. Disponível em: <<https://bit.ly/2LgO9NT>>. Acesso em: 15 maio 2018.

IVAMA A. M. et al. **Consenso brasileiro de atenção farmacêutica**: proposta. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde, 2002. 24 p. Disponível em: <<https://bit.ly/2mrxTLF>>. Acesso em: 14 maio 2018.

MASTROIANNI, P.; VARALLO, F. R. **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

NERI, M. Sob Nova Orientação – Consultórios farmacêuticos e modelos focados em assistência farmacêutica começam a transformar a Farmácia Brasileira. **Revista do Farmacêutico**. Conselho Regional do Estado de São Paulo. São Paulo, n.133, p. 31 – 35, mar. 2018. Disponível em: <<https://bit.ly/2zPoze7>>. Acesso em: 26 maio 2018.

OLIVEIRA, C. H. Teste de hipersensibilidade imediata à penicilina – Aspectos legais. **Revista Brasileira de alergia e imunopatologia**, São Paulo, v. 26, n. 2, mar./abr. 2003. Disponível em: <<https://bit.ly/2NTGCTD>>. Acesso em: 3 maio 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Departamento de medicamentos essenciais e outros medicamentos. **A importância da Farmacovigilância**. Brasília: OPAS, 2005. Disponível em: <<https://bit.ly/2msNsD2>>. Acesso em: 30 abr. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Grupo de Trabalho em Farmacovigilância. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. Washington, D.C.: OPAS, 2011. Disponível em: <<https://bit.ly/2mqyBJ5>>. Acesso em: 30 abr. 2018.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **El papel del farmacéutico en la atención a la salud: declaración de Tokio**. Genebra: OMS, 1993. Disponível em: <<https://bit.ly/2IPToQ7>>. Acesso em: 14 maio 2018.

PALMEIRA, G. Epidemiologia. In: ROZENFELD, S. (Org.). **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. p. 135-194. Disponível em: <<https://bit.ly/2KxQa8R>>. Acesso em: 26 abr. 2018.

PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 601-612, out./dez. 2008. Disponível em: <<https://bit.ly/2LbtBa8>>. Acesso em: 19 jul. 2018.

REIS, A. M. M. Atenção farmacêutica e promoção do uso racional de medicamentos. **Revista Espaço para a Saúde**, Londrina, v. 4, n. 2, p. 1-17, 2007. Disponível em: <<https://bit.ly/2L4ueCz>>. Acesso em: 15 maio 2018.

SANTOS, H. M. et al. **Introdução ao Seguimento Farmacoterapêutico**. Lisboa: Edições Universitárias Lusófonas, 2007. Disponível em: <<https://bit.ly/28V7QYS>>. Acesso em: 15 maio 2018.

STORPIRTIS, P. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2017.

STORPIRTIS, S. et al. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UNA-SUS. **Gestão de Assistência Farmacêutica**. Florianópolis: UFSC, 2011. Disponível em: <<https://bit.ly/2uvX5Fq>>. Acesso em: 15 maio 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies – evidence for action**. Genebra: WHO, 2003. Disponível em: <<https://bit.ly/2EIL9IH>>. Acesso em: 15 maio 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems**. Genebra: WHO Press, 2015. Disponível em: <<https://bit.ly/2Lmz3pZ>>. Acesso em: 30 abr. 2018.

YANG, Y.; WEST-STRUM, D. **Compreendendo a Farmacoepidemiologia**. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2013.



# Principais pontos envolvidos na caracterização, desenvolvimento e melhoria da atividade de fármacos sintéticos e naturais

### Convite ao estudo

Caro aluno, seja bem-vindo a mais essa unidade! Vamos estudar as bases conceituais da relação da estrutura e atividade dos fármacos e como as modificações moleculares são realizadas para proporcionar tratamentos cada vez mais seguros e eficazes, inclusive de fármacos obtidos de plantas. Essas bases conceituais são muito importantes para a sua atuação como futuro farmacêutico; os conteúdos que serão tratados vão colaborar para sua formação interdisciplinar e auxiliar você a desenvolver as atitudes e competências necessárias para exercer atividades de assistência e atenção farmacêutica em âmbito privado e no Sistema Único de Saúde (SUS), lembrando que todas as suas futuras ações como farmacêutico impactarão direta ou indiretamente na promoção e/ou recuperação da saúde individual e/ou coletiva. Como exemplo, as ações ligadas à assistência farmacêutica e atenção farmacêutica, mediante Políticas Públicas de medicamentos no SUS.

No contexto de aprendizagem para esta seção, trabalharemos em duas frentes importantes para da atuação

farmacêutica. Assim teremos um profissional que atuará na indústria farmacêutica, na área de Pesquisa e Desenvolvimento e que também presta consultoria clínica farmacêutica para diversas instituições, baseado na sua experiência e no seu conhecimento em farmacologia e química farmacêutica, requisitos básicos para atuação nestes segmentos. Dessa forma, como o conhecimento da estrutura de um fármaco pode possibilitar seus usos de maneira mais direcionada? Como modificações em uma molécula já existente pode fornecer subsídios para novas possibilidades de tratamento? Será que estas modificações podem trazer efeitos indesejáveis que impossibilitem o uso de um protótipo farmacológico promissor?

Para respondermos a estas e a muitas outras questões, vamos iniciar na primeira seção uma introdução às relações sobre a estrutura dos fármacos e sua atividade, passando pelas fases farmacêuticas, farmacocinéticas e chegando à fase farmacodinâmica, incluindo informações sobre algumas estruturas moleculares. Seguiremos na segunda seção complementando essas informações e entrando no tema de como modificações moleculares influenciaram o metabolismo dos fármacos, abordando como são realizadas as pesquisas para aprimoramento de moléculas com finalidade farmacêutica. Finalizaremos a unidade na área das plantas medicinais, abordando as técnicas de identificação de fármacos obtidos por meio de plantas, as técnicas para desenvolvimento de fármacos de origem vegetal e as recomendações para manipulação de fármacos naturais de boa qualidade.

Você está convidado a adentrar comigo nesse novo e fascinante tema; seja proativo e procure se aprofundar nos conhecimentos apresentados. Dedique-se e obtenha sucesso nos estudos.

# Seção 3.1

## Relação estrutura-atividade dos fármacos

### Diálogo aberto

Prezado aluno, nessa seção vamos trabalhar a relação estrutura-atividade dos fármacos, abordando a influência da estrutura na fase farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção) dos fármacos e na fase farmacodinâmica (interação do fármaco com seu local de ação). O conhecimento da estrutura do fármaco e sua relação com a atividade esperada é importante para traçar possíveis modificações de aprimoramento molecular, além de ser a base para se compreender melhor a ação dos fármacos, tornando-se ferramenta útil ao farmacêutico em diversas situações para manejo de farmacoterapias.

Em nosso contexto de aprendizagem, vislumbramos um cenário em que um profissional farmacêutico atua em duas frentes: na indústria farmacêutica, na área de pesquisa e desenvolvimento e na consultoria clínica farmacêutica para instituições de saúde. Assim, em um serviço de consultoria, nosso profissional deveria traçar uma estratégia de orientação farmacêutica, baseado em um caso clínico, visando ao treinamento de uma equipe multiprofissional. E as informações para essa demanda eram as seguintes: paciente, sexo masculino, 26 anos, que foi recebido no pronto-socorro com taquicardia, pressão arterial 130x170 mmHg, tremores, rigidez muscular, mandíbula travada com intervalos de bruxismo (ranger de dentes), hipertermia (40°C), nistagmo (movimentações rítmicas e involuntárias dos olhos) com midríase, alucinações e uma convulsão após dez minutos da entrada no hospital. Foram encontrados diversos comprimidos no bolso do paciente, sem identificação. Após avaliação pelo corpo clínico, concluiu-se que o paciente está com intoxicação aguda por ecstasy (3,4-metilenodioximetanfetamina – MDMA). Uma das ações de suporte nos protocolos do hospital para pacientes intoxicados nestas condições é a aplicação de ampolas de bicarbonato de sódio. O foco da atividade do profissional farmacêutico será discutir com a turma em treinamento como

uma alteração do pH sanguíneo, determinada pelo bicarbonato de sódio, poderia proporcionar interferência na estrutura molecular da droga e conseqüentemente em sua atividade. Como você ajudaria o farmacêutico nesta demanda?

Para responder a esse questionamento, trabalharemos nesta seção conteúdos que demonstram a influência da estrutura molecular dos fármacos nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos que determinam seus efeitos finais. Pesquise e compreenda a importância desses conhecimentos para auxiliá-lo em futuras intervenções farmacêuticas. Bom estudo e sucesso!

## Não pode faltar

Desde a antiguidade se utilizam produtos com finalidade terapêutica. Povos como os egípcios, maias e incas dispunham de fórmulas ou poções para tratar seus doentes e outras finalidades cerca de três mil anos antes da era cristã. Na China já existia um livro sobre o uso de ervas terapêuticas, porém somente com a modernidade, após 1850 d. C., com a descoberta da seletividade de certos agentes químicos e conseqüente desenvolvimento do modelo "chave-fechadura", a química farmacêutica medicinal deu um grande salto.

Para se compreender o mecanismo terapêutico de um fármaco, suas ações e o comportamento destes em um organismo, estuda-se a relação entre a estrutura química do produto e a atividade biológica resultante, possibilitando o entendimento dos mecanismos de ação e seu comportamento farmacocinético.

Alguns fármacos são elementos inorgânicos como o lítio, porém a maior parte dos fármacos são ácidos ou bases orgânicas fracas que podem ser utilizadas na forma de seus sais, proporcionando modificações nas propriedades físico-químicas e na biodisponibilidade, além de reduzir a toxicidade de diversas moléculas.

A composição molecular de um fármaco pode interferir nas três fases biológicas:

- Fase farmacêutica.
- Fase farmacocinética.
- Fase farmacodinâmica.

## Fase farmacêutica

Nessa fase ocorre a liberação do princípio ativo da forma farmacêutica que ele está veiculado. Uma das preocupações dessa fase é a interferência dos componentes da preparação (excipientes) na biodisponibilidade do princípio ativo.

Apesar da fase farmacêutica ser geralmente uma preocupação da tecnologia farmacêutica, ela é campo de atuação conjunta com a química farmacêutica medicinal na qual os ramos atuam estudando as características do composto-protótipo e suas interações. Isso porque não adianta ter uma molécula de fármaco com excelentes perspectivas para ações terapêuticas mas que não pode ser veiculado em uma forma farmacêutica que possibilite seu uso.

Por exemplo, a fenitoína fica mais biodisponível quando preparada utilizando lactose como excipiente, podendo chegar a níveis tóxicos em concentrações não muito grandes; já quando preparada substituindo a lactose por sulfato de cálcio, sua absorção é tão pequena que a mesma dose veiculada passa a ser subterapêutica.



### Refleta

Em algum momento você pensou na importância de se conhecer a estrutura de um fármaco e como ela interfere no dia a dia do profissional farmacêutico? Sabendo que um fármaco é um ácido e é excretado por via urinária, alterar o pH da urina (acidificar ou alcalinar) poderia alterar a excreção desse fármaco?

## Fase farmacocinética

A fase farmacocinética compreende o estudo dos processos de absorção, distribuição, metabolização (biotransformação) e excreção do fármaco. Estes processos interferem diretamente na ação final do fármaco.

A **absorção** é a passagem do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea. Nesta fase, características como solubilidade e tamanho do composto interferem na quantidade de fármaco absorvido. De um modo geral temos:

- Moléculas neutras (bases livres) são mais bem absorvidas do que as moléculas carregadas.

- O grau de absorção depende de fatores como coeficiente de partição, solubilidade e pKa da molécula.
- Quanto menor a partícula melhor a absorção.

Usemos como exemplo o ácido acetilsalicílico: este tem pKa 3,0 em meio aquoso de pH 3,0. Temos o fármaco na sua constante de ionização, em que 50% estará na forma molecular e 50% na forma ionizada, permitindo assim uma boa absorção, pois este terá possibilidade de atravessar bem as membranas fisiológicas e se misturar bem no líquido carreador (água).

Já a **distribuição**, que é o transporte do fármaco do local de absorção até o local de ação, é geralmente feita pela corrente sanguínea ou pelo sistema linfático. As propriedades desses dois ambientes exercem efeito considerável sobre o fármaco.

O transporte do fármaco pode ocorrer na forma livre ou ligado a alguma proteína transportadora, lembrando que enquanto estão ligadas às proteínas estes fármacos não exercem efeito farmacológico. A estrutura do fármaco determina qual será a forma de transporte, inclusive na força de ligação com as proteínas transportadoras.

A força de ligação entre o fármaco e a proteína plasmática é um importante fator na sua disponibilidade. Ficará ligado ao fármaco em maior extensão aquelas proteínas que formarem complexos mais estáveis, podendo inclusive deslocar outro que porventura tenha afinidade menor pela mesma proteína transportadora, como os antidiabéticos, que podem ser deslocados de proteínas ácidas pelo ácido acetilsalicílico, com chance de acarretar hipoglicemia.

Na fase de distribuição, são características inertes à molécula que devem ser consideradas:

- Solubilidade: fármacos pouco solúveis e que não se ligam a proteínas transportadoras podem se depositar nos vasos sanguíneos.
- Estabilidade: os fluidos biológicos dispõem de grande quantidade de água, portanto o produto deve ter resistência à hidrólise. Deve-se considerar também que as proteínas enzimáticas do plasma podem atuar catalisando a degradação do fármaco.

Durante o **metabolismo** o fármaco é transformado (biotransformado) em uma configuração mais solúvel para facilitar sua de eliminação. O principal local de biotransformação é o fígado, porém também ocorre

metabolização em outros locais como cérebro, pulmões, rins e sangue. Nem todos os fármacos são biotransformados; alguns são eliminados sem sofrer alteração.

Essa fase é de vital importância no desenvolvimento dos fármacos, pois algumas estruturas são mais sensíveis às reações de metabolização. Em alguns casos, o fármaco é elaborado em uma forma precursora (pró-fármaco), que é transformada durante a metabolização em sua forma ativa.

As reações de biotransformação são subdivididas em dois grandes grupos: as reações de fase I (hidrólise) e as reações de fase II (conjugação). Na fase I, a molécula pode receber um radical – OH, – NH<sub>2</sub>, – SH favorecendo a adição de outros grupamentos na próxima fase. Na fase II, a molécula de fármaco recebe um substrato endógeno como os ácidos glicurônicos, sulfúricos, acéticos ou um aminoácido. As reações de fase I e fase II têm como objetivo tornar a molécula mais solúvel para ser eliminada pela urina. Essas reações da biotransformação são mediadas por enzimas, e as mais conhecidas são as pertencentes ao complexo enzimático do citocromo P-450. São alguns exemplos de estruturas afetadas e a respectiva reação de biotransformação:

- Anéis aromáticos: hidroxilações.
- Cadeias carbônicas alifáticas: hidroxilações, desalquilações.
- Aminas e amidas: oxidação, desaminação, hidrólise, acetilação, metilação.
- Tiois (grupamentos com enxofre): oxidação, dessulfuração.
- Ésteres: hidrólise.
- Cloro (halogênios): descloração.
- Hidroxilas: desidrogenação.
- Fenóis, alcoóis, ácidos carboxílicos, hidroxilaminas, sulfonamidas: glicuronidação, sulfatação.

Após biotransformação, o fármaco está pronto para eliminação, ou seja, a remoção do fármaco e de todas suas metabólitos do corpo. A velocidade de eliminação influencia o tempo de tomada do medicamento e as chances de aparecimento de efeitos indesejados entre outros, sendo realizada principalmente pelos rins (urina) e por via intestinal (fezes).

A estrutura do fármaco determina se sua **eliminação** será por filtração glomerular ou por secreção tubular. Também deve-se levar

em conta a chance de reabsorção tubular e a influência do pH urinário, tanto na eliminação como na possibilidade de cristalização do fármaco ou de seus metabólitos, que podem acarretar em lesão tecidual.

O mesmo cuidado deve ser considerado com os fármacos eliminados pelo intestino. A eliminação, nesse caso, ocorre por depuração biliar, e as substâncias podem ser reabsorvidas na circulação entero-hepática.



### Assimile

A importância de se conhecer a estrutura do fármaco vai além do desenvolvimento e aprimoramento dos medicamentos; é uma prática que auxilia os profissionais na resolução de diversos problemas da prática diária, como por exemplo, em casos de intoxicação com metanfetamina, em que pode se utilizar o conhecimento de sua estrutura molecular para acelerar o processo de eliminação da droga. A metanfetamina é uma base fraca que passa facilmente por filtração glomerular e é reabsorvida rapidamente pelos túbulos. Conhecendo a característica das bases fracas, sabe-se que ao se alcalinizar o meio, as bases fracas tendem a ficar em uma forma protonada (iônica), que dificulta sua passagem transmembrana, impedindo sua reabsorção, forçando assim a sua eliminação pela urina. A alcalinização do pH urinário não é um procedimento recomendado em todos os casos, pelo risco de lesão renal, mas em algumas situações, como uma intoxicação grave, pode ser uma ferramenta útil. (KATZUNG, 2017)

### Fase Farmacodinâmica

Esta é a fase esperada no tratamento farmacológico e está relacionada com a interação entre o fármaco e um local de ação (sítio receptor), desencadeando uma resposta do organismo.

A afinidade de um determinado fármaco por um sítio de ação e a consequente resposta obtida estão diretamente relacionadas com sua estrutura química.



### Pesquise mais

Os fármacos atuam em receptores, que são, em grande parte, de natureza proteica, geralmente se complexando de forma complementar (chave – fechadura). São exemplos de macromoléculas que podem ser alvos de fármacos: enzimas, ácidos nucleicos, receptores acoplados à proteína G, receptores nucleares, canais de



ions, proteínas transportadoras e integrinas, entre outros. Aprofunde-se no conhecimento sobre os receptores lendo o artigo que segue.

VERLI, H.; BARREIRO, E. J. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 95-102, jan./fev. 2005. Disponível em: <<https://bit.ly/2vxa1dP>>. Acesso em: 28 maio 2018.

## Características do fármaco que interferem em sua atividade

**Tamanho:** existe grande variação entre o tamanho molecular dos fármacos existentes. A maioria dos fármacos têm massa molecular entre 100 e 1.000 daltons (Da). Na maioria dos casos, a molécula deve ter um peso molecular de pelo menos 100 Da para conseguir um encaixe adequado. Já moléculas muito grandes têm mais dificuldade para se difundir entre os compartimentos corporais, precisando, em alguns casos, ser administradas direto no compartimento de ação. Um exemplo é a enzima alteplase, utilizada para dissolver coágulos, cujo peso molecular é 59.050 Da e é administrada diretamente por infusão intravenosa ou intra-arterial.

A difusão aquosa permite a passagem de moléculas de até 20.000 a 30.000 Da por meio de junções de membrana, do revestimento endotelial e de aquaporinas, porém essa difusão não ocorre de modo igual em todos os tecidos e são bem restritas em alguns, como cérebro e testículos.

**Formato do fármaco:** o formato da molécula deve permitir sua ligação ao sítio receptor. Essa ligação pode ocorrer por ligações covalentes, eletrostáticas (atrações iônicas fortes, pontes de hidrogênio, interações dipolo induzido, forças de Van der Waals) e interações hidrofóbicas. Em uma condição ideal, o fármaco seria o encaixe perfeito do sítio de ação, de onde provém a descrição do modelo como “chave-fechadura”. Na prática, o importante é que o fármaco tenha o encaixe suficiente para desencadear a ação prevista.

Para se obter essa característica complementar é importante considerar, por exemplo, a quiralidade ou seja, a possibilidade da presença de enantiômeros de um mesmo fármaco, sendo comum que um dos enantiômeros seja mais potente do que o outro (por ter melhor encaixe com o sítio de ação). Geralmente os fármacos são comercializados com misturas racêmicas.

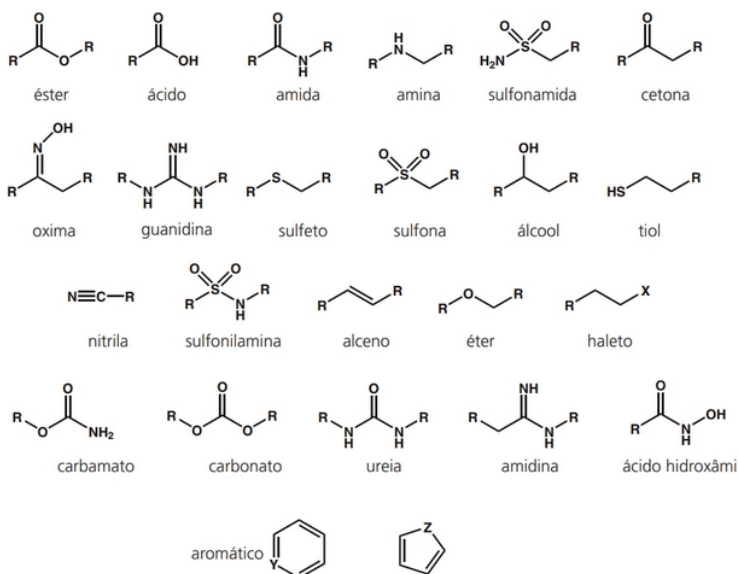
**Coefficiente de partição:** o coeficiente de partição determina a velocidade em que uma molécula se difundirá entre os meios fisiológicos (compartimentos celulares) e as barreiras lipídicas (membranas). A equação de Henderson-Hasselbalch é utilizada para calcular as frações que estão nas formas ionizadas ou moleculares de ácidos ou bases fracas.

**Portadoras especiais:** é a utilização de moléculas reconhecidas pelo corpo como substâncias essenciais, como açúcares e aminoácidos, e que se servem dos transportadores de membrana para difundir substâncias por meio de membranas.

### Relação entre a estrutura e atividade de um fármaco

Como já foi citado, a estrutura química de um fármaco determina sua afinidade e a forma de ligação ao receptor. Essa interação é muito específica e pequenas modificações entre as moléculas costumam ser responsáveis por sensíveis diferenças no tempo de ação, potência, tempo de eliminação, efeitos adversos, sendo mais raros os casos em que a atividade é diferente.

Figura 3.1 | Grupos funcionais mais comuns em fármacos



Fonte: Barreiro e Fraga (2015, p.164).

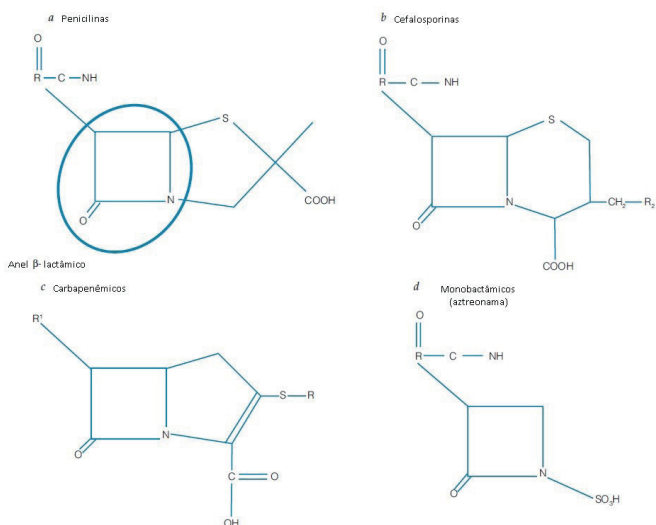
Muitas classes de fármacos apresentam sua identificação específica, pelo fato de na sua estrutura permitir identificar a parte que é responsável pela atividade farmacológica, denominada de grupo farmacofórico, e uma parte geral. As duas são responsáveis pelos efeitos terapêuticos e pelos efeitos adversos.

Em estruturas muito complexas, em que se encontram, por exemplo, diversos anéis aromáticos, muitos estudos são realizados para se identificar o farmacóforo. A partir da identificação, simplifica-se a molécula retirando as partes ao redor do grupo **farmacofórico** para tentar minimizar os efeitos colaterais indesejados. Ou seja, conhecendo o grupo farmacofórico, é possível aplicar as alterações moleculares nos grupamentos que estão ligados a este grupo, para proporcionar melhorias à molécula original (protótipo). Dentre esses aperfeiçoamentos constam: maior potência, menor toxicidade e melhorias na farmacocinética.

Exemplo:

As penicilinas, classe de antibacteriano nos quais encontramos além das diversas penicilinas, as cefalosporinas, carbapenems e monobactams, têm, em sua estrutura o anel beta-lactâmico como grupo farmacóforo.

Figura 3.2 | Moléculas com anel beta-lactâmico como grupo farmacóforo



Fonte: <<https://bit.ly/2Kqsz4P>>. Acesso em: 3 ago. 2018.



A difenidramina é um anti-histamínico; ao se adicionar um grupamento metila na posição orto (o-metil difenidramina) obtém-se um composto sem atividade. Ao se adicionar o mesmo grupamento metila na posição para (p-metil difenidramina), obtém-se um composto 3,7 vezes mais ativo que a difenidramina).

### Determinando a relação estrutura-atividade

A partir de pequenas modificações em uma molécula base (protótipo) seguidas de avaliações de efeito sobre a atividade biológica que essas modificações podem proporcionar, é possível determinar as relações entre as estruturas e sua respectiva atividade. Tradicionalmente, preparam-se diversos análogos a partir do protótipo inicial e investiga-se a ação biológica de cada um dos análogos. Quando se conhece a estrutura do sítio de ação, é possível utilizar a modelagem molecular computacional para verificar o encaixe do análogo após as modificações.

Os fármacos podem ser:

- Estruturalmente inespecíficos: a ação não está relacionada diretamente à estrutura molecular do fármaco.
- Estruturalmente específico: a ação biológica é resultado da estrutura química e da interação dela com um receptor ou sítio de ação.

A presença de grupamentos específicos não é determinante de atividade, porém alguns grupos funcionais originais ou adicionados à molécula podem conferir determinadas características que influenciam o efeito farmacológico, como grupamentos nitro ( $NO_2$ ), fornecem atividade antiparasitária, bactericida e mutagênica, além de aumentar a lipossolubilidade da molécula. O quadro a seguir demonstra algumas características proporcionadas por alguns grupamentos.

Quadro 3.1 | Relação entre a estrutura e o efeito geral que o grupamento proporciona

Estrutura	Característica geral
Grupos metileno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quanto mais grupos metileno, maior a lipofilicidade da molécula e redução da solubilidade em água.</li> <li>- Proporciona local para metabolização do fármaco por oxidação do grupo metila ou por reações de desmetilação.</li> </ul>
Halogêneos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumentam a lipossolubilidade.</li> <li>- Os grupamentos aromáticos com halogênios são menos reativos que os alifáticos.</li> <li>- As ligações de carbono com flúor (C – F) são mais fortes e menos reativas.</li> </ul>
Grupamentos hidroxilas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proporcionam maior afinidade à água.</li> <li>- Favorece formação de pontes de hidrogênio e ligações iônicas.</li> <li>- O local do grupo direciona algumas atividades, como o fenol, que apresenta propriedades bactericidas, ou os álcoois, que têm propriedades narcóticas.</li> </ul>
Grupamentos básicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- São geralmente aminas, incluindo nitrogênio em anéis, amidinas e guanidinas.</li> <li>- Podem formar sais nos meios biológicos. Esses sais, em alguns casos, são os responsáveis pela atividade, ao formarem-se ligações iônicas com o receptor no sítio de ação.</li> <li>- Na configuração de sais formados apresentam maior solubilidade da molécula em água e pior transporte por meio das membranas.</li> <li>- É fator para formação de pontes de hidrogênio.</li> </ul>
Ácidos carboxílicos ou sulfônicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumenta a solubilidade da molécula em água.</li> <li>- Podem formar sais, assim como os grupamentos básicos, dependendo do pH.</li> <li>- As moléculas que apresentam grupamentos sulfônicos têm maior taxa de eliminação.</li> </ul>
Grupamentos amino	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formam ponte de hidrogênio e ligações iônicas.</li> <li>- Transforma-se em amidas.</li> </ul>
Cetonas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fazem pontes de hidrogênio e interações dipolo-dipolo.</li> </ul>

Insaturações	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouca quantidade ou ausência de duplas ligações (=), maior a flexibilidade da molécula, que proporciona melhor encaixe com o sítio de ação (facilita a conformação mais adequada).</li> <li>- Presença de duplas ligações (=) aumenta a rigidez da estrutura e permite a formação de isômeros com atividades diferentes, além de possibilitar interações de Van der Waals.</li> <li>- As duplas ligações entre os carbonos são sensíveis à oxidação e podem ser mais tóxicas.</li> </ul>
Anéis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proporcionam rigidez à estrutura.</li> <li>- Podem proporcionar maior resistência ao ataque enzimático.</li> <li>- Envolvidas em interações de Van der Waals.</li> </ul>

Fonte: elaborado pela autora.

## Sem medo de errar

Relembrando nossa problemática desta seção, estávamos acompanhando um profissional farmacêutico que presta consultoria para empresas de saúde. Ele desenvolvia um caso clínico para treinamento com o objetivo de desenvolvimento profissional ao acompanhar o caso de um paciente em atendimento no pronto-socorro, usuário de ecstasy, com sintomas de intoxicação. Nossos questionamentos estavam direcionados às alterações do pH sanguíneo, determinadas pelo bicarbonato de sódio utilizado no tratamento e como este poderia proporcionar interferência na estrutura molecular da droga e consequentemente em sua atividade.

O ecstasy é um derivado da metanfetamina. Geralmente, a manutenção de seus efeitos é efetivada mantendo a estabilidade do paciente até o encerramento dos efeitos, porém, em casos de intoxicação aguda, muitas vezes é necessária uma intervenção mais pontual.

A taquicardia e a hipertensão secundária são tratadas com um labetalol (outros betabloqueadores não são indicados pelo risco de espasmo coronariano). A hipertermia pode ser tratada com banho gelado ou resfriamento com bolsa de gelo e reposição de fluidos, e a agitação pode ser controlada com o uso de benzodiazepínicos.

O uso de alcalinizantes é feito para aumentar a eliminação renal do ecstasy, nos casos de risco de rabdomiólise. Como o ecstasy é um derivado da metanfetamina, apresenta a mesma

característica de base fraca, que em pH alcalino passa para a forma ionizada, diminuindo sua reabsorção pelas membranas tubulares e permitindo sua eliminação renal.

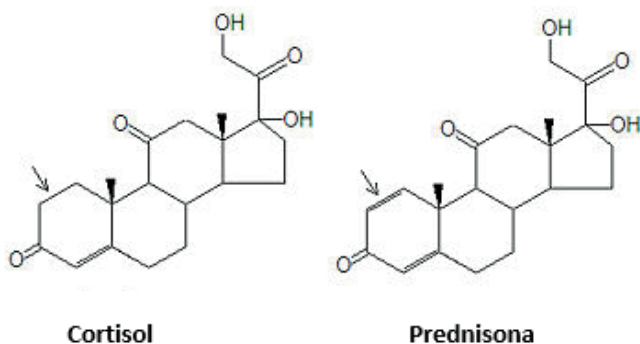
## Avançando na prática

### Desenvolvimento de novas moléculas

#### Descrição da situação-problema

Uma das atividades do farmacêutico, tanto na indústria com em algumas universidades, é a pesquisa de novos fármacos. Uma das maneiras de se obter novas moléculas é o melhoramento das que já são existentes, com modificações na molécula que só são possíveis a partir do conhecimento sobre sua relação estrutural-atividade. Coloque-se na situação de um farmacêutico, responsável pela pesquisa de novos fármacos anti-inflamatórios, buscando novos derivados do cortisol. Para isso, você começa estudando a fim de compreender as alterações feitas na molécula, iniciando com a modificação realizada na prednisona.

Figura 3.3 | Exemplificação de estruturas das moléculas do cortisol e prednisona



Fonte: adaptado de <<https://bit.ly/2MdHoJD>>. Acesso em: 3 ago. 2018.

Os glicocorticoides como a prednisona são variações da molécula de cortisol, que recebeu uma dupla ligação a mais no primeiro anel, produzindo uma molécula cerca de 30 vezes mais potente que seu protótipo inicial (cortisol), como pode ser visto na figura apresentada. De acordo com as informações adquiridas na seção, como você auxiliaria esse farmacêutico a explicar a alteração na potência proporcionada pela adição da dupla ligação?

## Resolução da situação-problema

Na situação problema apresentada, um farmacêutico da área de desenvolvimento está estudando as alterações já realizadas na molécula do cortisol, para avaliar novas possibilidades de alteração da molécula, com o objetivo de conseguir um fármaco mais seguro, potente e com menos efeitos adversos. O farmacêutico decidiu iniciar seus estudos avaliando a alteração feita para a obtenção da prednisona a partir da adição de uma dupla ligação na molécula do cortisol, modificação que proporcionou um aumento de cerca de 30 vezes na potência do fármaco. Solicitamos que você, a partir dos conhecimentos que já adquiriu, auxiliasse na explicação de como uma dupla ligação adicionada à molécula pode proporcionar essa diferença de ação.

Para essa explicação é necessário lembrar que a molécula tem uma conformação espacial que nem sempre é fixa. A molécula tende a ter rotação entre os eixos de suas ligações. A conformação espacial é importante para o efeito da droga, pois nem todos os "formatos" adquiridos pela molécula conseguem se encaixar na ligação como receptor.

A adição de duplas ligações proporciona maior rigidez à estrutura, diminuindo as rotações e variações na conformação espacial da molécula, o que pode proporcionar uma melhor ligação ao sítio receptor (modelo chave-fechadura) e, conseqüentemente, uma melhora no efeito esperado, sendo essa uma justificativa do aumento do efeito da prednisona em relação ao cortisol.

### Faça valer a pena

**1.** As reações de biotransformação são subdivididas em dois grandes grupos: as reações de fase I e as reações de fase II, e grande parte dessas reações são mediadas pelas enzimas do complexo enzimático do citocromo P-450. Diferentes estruturas apresentam afinidade por tipos diferentes de reações, como hidrolizações, desalquilações, desaminação.

São estruturas favoráveis às reações de hidrólise na fase I da biotransformação:

- a) Aminas aromáticas.
- b) Tióis.
- c) Ésteres.
- d) Cloro (halogênios).
- e) Cadeias carbônicas alifáticas.



**2.** Analise as afirmações a seguir:

I – Farmacóforo é o nome dado ao grupamento responsável pelo efeito farmacológico.

II – Coeficiente de partição é o índice de divisão da molécula até a obtenção do grupo farmacofórico, ou seja, quando a molécula pode ser modificada sem alterar seu farmacóforo.

III – O tamanho da molécula pode interferir na sua distribuição. Moléculas muito pequenas têm mais dificuldade para se difundir entre os compartimentos corporais, precisando, em alguns casos, ser administradas direto no compartimento de ação.

IV – São denominadas portadoras especiais as moléculas adicionadas ao farmacóforo que são reconhecidas pelo corpo como substâncias essenciais, como açúcares e aminoácidos, facilitando os transportadores de membrana.

É correto o que se afirma em:

- a) I, apenas.
- b) III, apenas.
- c) I e III, apenas.
- d) I e IV, apenas.
- e) II, III, IV, apenas.

**3.** Os fármacos são atualmente peças fundamentais da terapêutica, chegando a ser difícil imaginar algum tipo de intervenção sem a utilização de medicamentos. Desde os tempos mais antigos, quando os tratamentos eram feitos com a utilização de fórmulas e poções elaboradas basicamente com produtos naturais, até os dias atuais, a ciência farmacêutica evoluiu e hoje a química medicinal é fundamental para o planejamento, desenvolvimento e aprimoramento dos fármacos.

A relação entre a estrutura e atividade é fundamental em diversas fases, desde o conhecimento da influência estrutural para a obtenção das ações desejadas até o planejamento para a melhoria molecular.

Qual das afirmações a seguir apresenta relação com os conceitos básicos de estrutura e atividade de fármacos?

- a) Os fármacos disponíveis no mercado são ácidos fracos com baixa probabilidade de modificação nas propriedades físico-químicas, portanto as características do meio não interferem de forma significativa na sua biodisponibilidade.

b) A presença de grupamentos específicos não é determinante de atividade, portanto os grupos funcionais podem ser retirados ou adicionados à molécula sem interferir no efeito farmacológico, desde que se tenha o grupamento farmacofórico intacto.

c) Conhecendo o grupo farmacofórico e a relação dos grupamentos presentes na estrutura com a respectiva atividade do fármaco, é possível se aplicar as alterações moleculares, nos grupamentos que estão ligados a este grupo para proporcionar melhorias à molécula original (protótipo), como maior potência, menor toxicidade ou modificações farmacocinéticas

d) A força de ligação entre o fármaco e a proteína plasmática pouco interfere na distribuição do fármaco, sendo sua capacidade de ionizar no pH sanguíneo o determinante da ação.

e) A estrutura do fármaco não determina a forma de sua eliminação, visto que todos os fármacos passam por degradação metabólica para serem eliminados via filtração glomerular.

## Seção 3.2

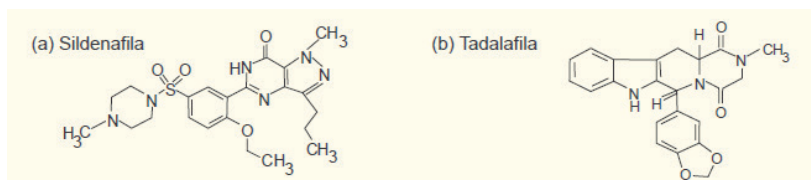
### Modificação molecular e metabolismo dos fármacos

#### Diálogo aberto

Caro aluno, nesta seção compreenderemos como as modificações moleculares, utilizadas no planejamento e desenvolvimento de fármacos e suas características, podem influenciar principalmente o metabolismo do medicamento. A maior parte dos fármacos utilizados atualmente são de origem sintética e muitos deles são obtidos por meio de modificações de um protótipo existente; milhões de dólares são gastos neste processo de desenvolvimento e melhoramento visando alterar características farmacológicas, como: ação e potência, adequação do metabolismo e eliminação, entre outras.

Voltando ao nosso contexto de aprendizagem, vamos recordar que estamos acompanhando a rotina de um profissional da área de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) que também presta consultoria clínica farmacêutica para diversas instituições. Esse profissional estava ministrando uma palestra em um congresso científico, e surgiram dúvidas sobre algumas moléculas de mesma origem (com mesmo grupo farmacofórico) que podem proporcionar efeitos diferentes. Um dos participantes do evento trouxe a situação de um paciente que costumava utilizar a sildenafil para disfunção erétil e passou a utilizar a tadalafila. Com a introdução desse novo fármaco, o paciente apresentou hipotensão arterial, o que não havia acontecido com o fármaco anterior. Sabendo que ambas moléculas são inibidoras seletivas da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), com estruturas químicas derivadas do cGMP (conforme ilustração a seguir), como explicar essa diferença de efeitos?

Figura 3.4 | Estruturas químicas da sildenafil (a) e da tadalafila (b)



Fonte: <<https://bit.ly/2OHGPJQ>>. Acesso em: 6 jun. 2018.

Você consegue auxiliar nosso farmacêutico a explicar essa situação? Como modificações podem interferir na atividade do fármaco? Vamos, nessa seção, estudar os tipos de modificação molecular mais comuns e compreender como a modificação em certos grupamentos vai influenciar o metabolismo do fármaco. Estude o conteúdo proposto na unidade e acesse os materiais complementares sugeridos para chegar à conclusão desse caso.

Bons estudos!

## Não pode faltar

Vimos anteriormente que os fármacos são estruturalmente específicos, e os estudos de relação estrutura-atividade são baseados na síntese de diversas moléculas, logo, a definição de um novo fármaco a ser lançado comercialmente dependerá do sucesso obtido com os testes de eficácia com cada protótipo e com os estudos que garantirão sua segurança para utilização.

Estes estudos permitiram, no decorrer dos anos, estabelecer algumas regras gerais dos efeitos decorrentes de mudanças moleculares. Quando modificações são feitas na estrutura dos fármacos, podem ocorrer alterações farmacodinâmicas como anulação ou alteração da atividade biológica ou tóxica, e alterações farmacocinéticas que podem modificar a distribuição, a absorção e o metabolismo do fármaco.



### Refleta

Qual a vantagem de se modificar um fármaco já conhecido? Você pensou que algumas modificações são feitas unicamente para se lançar um novo "concorrente" no mercado? Quais características podem ser avaliadas para compreender a natureza das modificações moleculares dos fármacos?

O contexto das modificações moleculares é um aspecto muito explorado, apesar do custo e do tempo envolvido, justificados pela necessidade de se buscar novas alternativas que melhorem a saúde da população e pelo retorno financeiro que proporcionam. Para isso, empregam-se diversas metodologias com o objetivo de conseguir reduzir o tempo de descoberta e lançamento dessas novas moléculas. Uma forma de se obter essas modificações moleculares

é com química combinatória que, por meio de modificações moleculares, procura disponibilizar moléculas de interesse farmacológico mais rapidamente.

- São vantagens da modificação molecular:
- Probabilidade maior das propriedades farmacológicas serem semelhantes à do fármaco protótipo.
- Economia no processo de obtenção do novo fármaco.
- Síntese semelhante ao composto protótipo.
- Aproveitamento das técnicas de ensaio do protótipo.

Objetivos da modificação molecular:

- Identificar o grupo farmacofórico.
- Obter fármacos melhorados (mais potentes, mais estáveis e de menor custo).

As alterações nas moléculas podem ser divididas em três grupos principais:

1. Alterações Estruturais.
2. Substituições.
3. Estereoquímica.



### Assimile

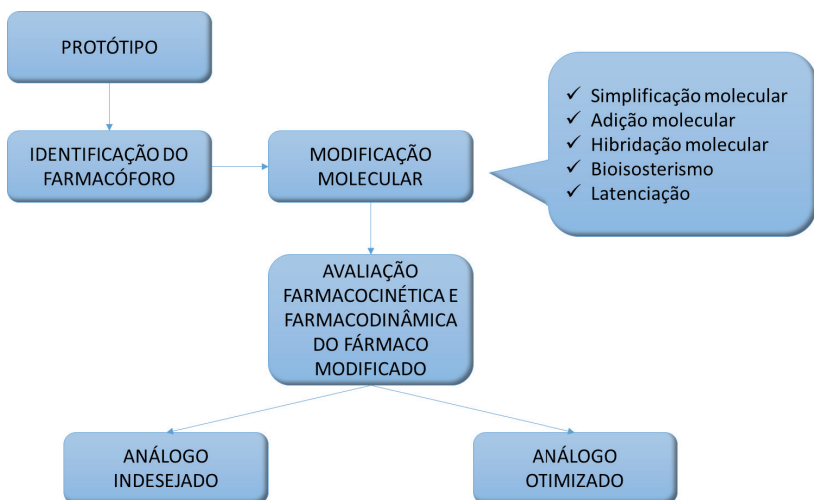
A modificação molecular consiste em tomar uma substância química bem definida e de ação biológica conhecida como modelo ou protótipo, e dela sintetizar e ensaiar novos compostos que sejam congêneres, homólogos ou análogos estruturais do fármaco matriz.

### Alterações Estruturais

Podemos alterar a estrutura da molécula modificando o número de grupos, aumentando ou diminuindo a insaturação, introduzindo ou retirando um anel do protótipo. Qualquer alteração realizada pode ter efeito sobre a potência e o tipo de atividade esperada, melhorando, piorando ou tornando uma molécula inativa.

São alterações estruturais: simplificação molecular, duplicação molecular, hibridação molecular ou adição de grupos.

Figura 3.5 | Alterações estruturais que podem ser realizadas em uma molécula protótipo



Fonte: adaptada de Patrick (2013, p. 116-126).

## Introdução de Substituintes

Os substituintes adicionados podem ser introdução de ramificações, introdução de anéis de tamanhos diferentes, substituição de cadeias por anéis ou outras substituições, levando a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas significativas, como:

- Afetar o transporte através da membrana.
- Afetar o transporte nos líquidos corporais.
- Promover restrições ou melhorias na ligação com o sítio ativo.
- Alterar o metabolismo.
- Afetar a estabilidade.

## Estereoquímica

A estereoquímica avalia a conformação espacial das moléculas. Conhecer a conformação espacial dos fármacos auxilia a compreensão da relação estrutura-atividade dos fármacos. Modificações na molécula que interferem na estereoquímica podem melhorar a atividade de um fármaco por propiciar um melhor encaixe da molécula, piorar este encaixe o efeito ou torná-lo inativo. Algumas moléculas, como a morfina em sua forma "natural", eram uma mistura racêmica de uma forma espacial ativa, e seu enantiômero (sua

imagem) não apresentava atividade analgésica. Modificações nos anéis alteraram a conformação espacial, propiciando uma molécula única e melhorando sua atividade farmacológica.

### **Rigidificação molecular**

É uma ferramenta utilizada para aumentar a atividade de uma droga e diminuir os efeitos adversos. Tem relação direta com a estereoquímica, pois as moléculas quando são flexíveis, apresentam rotações (centros quirais) que possibilitam grande número de conformações e formas à molécula. Quanto mais flexível é uma molécula, maior a chance de ela interagir com mais de um receptor e produzir outras respostas biológica (efeitos colaterais).

Na rigidificação, a molécula é presa a uma conformação mais rígida, impedindo que assuma diversas formas, deixando-a mais seletiva e podendo inclusive aumentar a sua atividade quando a droga fica fixa na conformação mais ativa. Uma das formas de adicionar rigidez à estrutura é a adição de um anel, que vai agir fixando a estrutura.

### **Bioisosterismo**

Quando substâncias ou suas subunidades têm volumes moleculares, formatos, distribuição eletrônica e propriedades físico-químicas semelhantes, levando a efeitos biológicos similares, estão enquadradas nos conceitos de bioisosterismo.

A substituição bioisotérica é uma estratégia de modificação molecular de um protótipo, baseada na substituição de átomos ou grupos de átomos, por outros com propriedades eletrônicas e estereoquímicas semelhantes, com objetivo de modular as propriedades farmacocinéticas ou otimizar a ação de um fármaco (aumento de potência, aumento de seletividade, otimização de protótipos candidatos à fármacos, redução ou modulação do metabolismo, eliminação de grupamentos tóxicos).

O biososterismo iniciou-se com a regra do hidreto, que descreve que a adição de um hidreto a um átomo proporciona um pseudo-átomo com propriedades iguais às do elemento que está na coluna posterior da tabela periódica. O Quadro 3.2 demonstra essa regra: cada vez que se adiciona um hidrogênio, ele passa a ter o número de elétrons do átomo

na sequência. Por exemplo: o nitrogênio possui 7 elétrons, ao receber 1 do oxigênio, passa a ter 8, assim como o oxigênio, passando a apresentar propriedades semelhantes, ou seja, são isósteros.

Quadro 3.2 | Regra do hidreto. As setas representam a adição de um átomo de hidrogênio ao elemento da coluna anterior na tabela periódica

Número de elétrons					
6	7	8	9	10	11
C	N	O	F	Ne	Na
	CH	NH	OH	FH	Na
+ 1 H		CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	OH <sub>2</sub>	NaH <sub>2</sub>
			CH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>	NaH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
				CH <sub>4</sub>	NaH <sub>4</sub> <sup>+</sup>

Fonte: adaptado de Barreiro e Fraga (2015, p. 348).

Consideramos isósteros:

- Pseudo-átomos.
- Elementos da mesma família (coluna) da tabela periódica.
- Anéis equivalentes.
- Moléculas com tamanho, volume e formas similares.
- Semelhança de ponto de ebulição e densidade.

É importante ressaltar que um isósteros só será considerado bioisósteros quando apresentar propriedades biológicas similares que o substituinte em estudo. A substituição isostérica ideal não deve alterar a interação do fármaco com seu receptor (sítio de ação).

Quadro 3.3 | Classificação do bioisosterismo

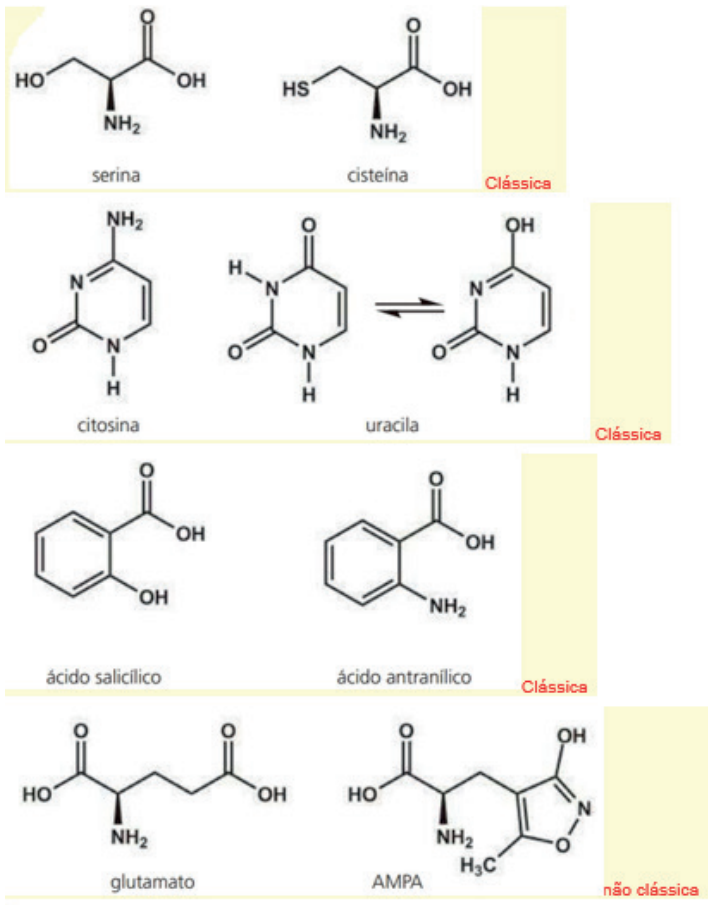
Bioisosterismo clássico	Bioisosterismo não clássico
<p>Substitui-se grupos funcionais por outros com as mesmas condições originais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monovalentes.</li> <li>• Bivalentes.</li> <li>• Trivalentes.</li> <li>• Tetravalentes.</li> <li>• Equivalência de anéis.</li> </ul>	<p>Substitui-se por grupos que não atendem os requisitos de distribuição eletrônica, volume e formato dos clássicos. São geralmente diferentes do substituinte original quanto ao número de átomos e geralmente produzem respostas agonistas ou antagonistas similares.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupos funcionais.</li> <li>• Retroisoterismo.</li> <li>• Pontos isostéricos.</li> <li>• Cíclico e não cíclico.</li> </ul>

Fonte: adaptado de Barreiro e Fraga (2015, p. 349).



## Exemplos de bioisosterismo:

Figura 3.6 | Exemplos de bioisosterismo



Fonte: Barreiro e Fraga (2015, p. 350).



### Exemplificando

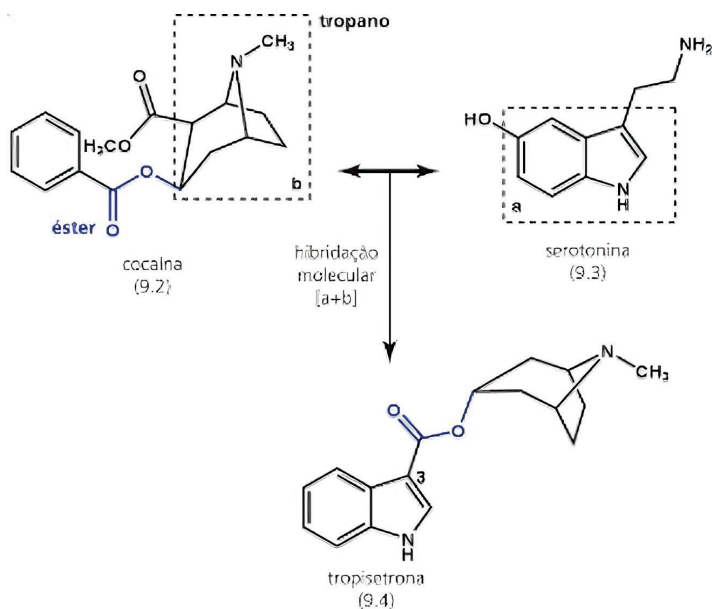
O bioisosterismo é muito utilizado pelas indústrias farmacêuticas nacionais para lançamentos de novos medicamentos, baseado em um protótipo inovador, com objetivo principal de lançar um produto similar. Essa prática é denominada no meio como *me-too* ou "eu também". A ranitidina foi o primeiro *me-too* que rendeu ao seu fabricante a melhor posição na época de seu lançamento superando seu protótipo, a cimetidina.

## Hibridação molecular

Compreende a união de características estruturais de dois compostos bioativos diferentes em uma única estrutura. A ideia é conseguir um composto híbrido que apresente as características das duas moléculas iniciais em uma única estrutura, sendo também denominado de *dual*, *duplo* ou *misto*. Por exemplo, uma única molécula dual pode atuar inibindo duas enzimas envolvidas em uma mesma doença.

A tropisetrona, antecedente da ondansetrona, famoso medicamento no controle das náuseas e vômitos em pós-operatório ou pós-quimioterapia, foi sintetizada a partir da hibridação molecular entre a cocaína e a serotonina.

Figura 3.7 | Hibridação para obtenção da tropisetrona



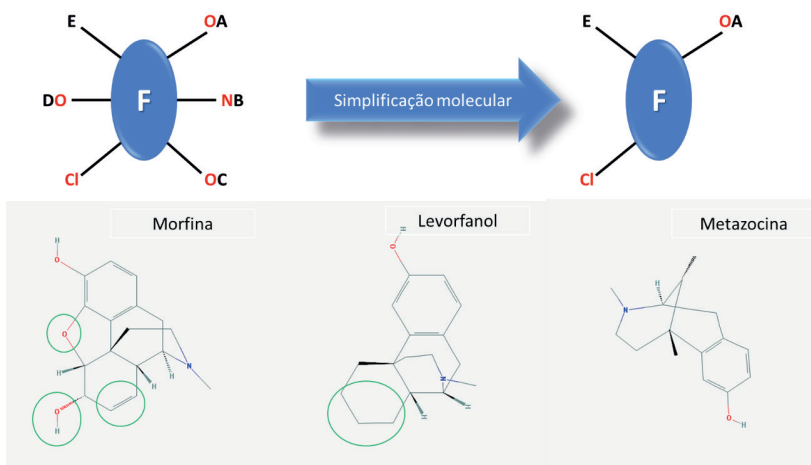
Fonte: Barreiro e Fraga (2015, p. 408).

## Simplificação molecular

A simplificação molecular consiste em se retirar as estruturas “desnecessárias” a fim de manter somente o grupo farmacofórico, reduzindo assim a complexidade molecular com o objetivo de melhorar a farmacodinâmica e a farmacocinética. Moléculas mais simples também são mais fáceis e baratas de se sintetizar, sendo a simplificação molecular uma vantagem econômica.

Porém, a simplificação molecular também tem desvantagens. Como decorrência de uma estrutura mais simples há um aumento dos efeitos adversos e redução da seletividade do fármaco.

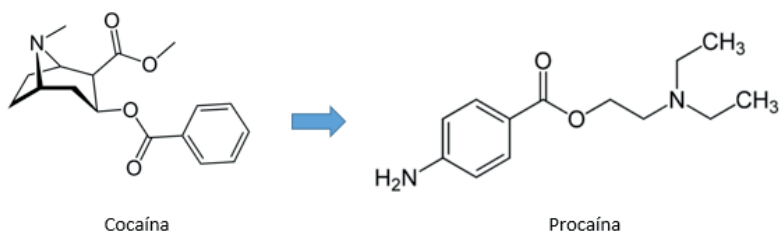
Figura 3.8 | Exemplo de modificação estrutural por simplificação molecular



Fonte: adaptada de <<https://bit.ly/1t5jyUe>>. Acesso em: 27 maio 2018.

Um exemplo do sucesso com a simplificação molecular foram as alterações na molécula da cocaína, que levou à descoberta da procaina.

Figura 3.9 | Simplificação molecular da cocaína para obtenção da procaina

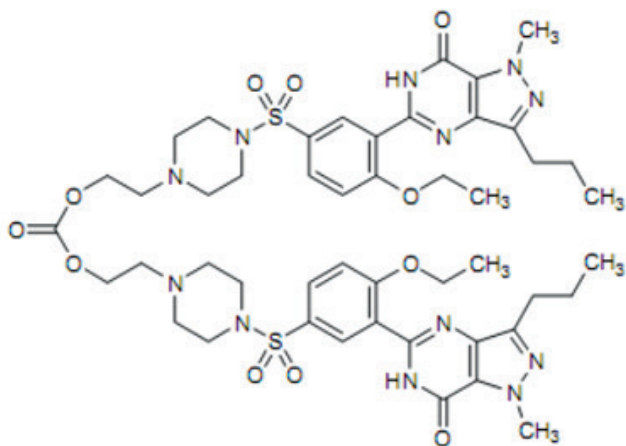


Fonte: adaptado de <<https://bit.ly/2OhfZHT>>, <<https://bit.ly/2OOSaHZ>>. Acesso em: 6 ago. 2018.

### Duplicação molecular

É a associação de grupamentos idênticos por intermédio de uma ligação covalente. Também é possível associar mais de duas moléculas – triplicação –, e assim por diante.

Figura 3.10 | Carbonato de Iodenafila, resultado da duplicação do sildenafil.



Fonte: Codevilla et al. (2013, p. 5).

### Adição molecular

A adição de diferentes moléculas confere diferentes propriedades ao fármaco em estudo. Como vimos na seção anterior, em especial no Quadro 3.1, alguns grupamentos quando adicionados tendem a produzir efeitos como:

- Cadeias carbônicas, anéis e halogênicos: aumento da lipossolubilidade da molécula.
- Grandes grupamentos: melhora na seletividade.
- Grupamentos hidroxila ou metileno: alteração do metabolismo.

São inúmeras as possibilidades de adição molecular. O conhecimento das propriedades gerais das modificações auxilia na melhoria do processo e pode direcionar de maneira mais eficiente o planejamento de fármacos.

Atualmente, o desenvolvimento de fármacos conta com a chamada modelagem molecular, que é a manipulação das moléculas baseada nos conhecimentos já adquiridos sobre a relação entre a estrutura-atividade dos fármacos, com a assistência de programas computadorizados. Porém, mesmo com a disponibilidade dessas tecnologias, a modelagem molecular é um processo ainda caro e demorado, e pode levar anos para a descoberta de um novo fármaco.



A modelagem molecular é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares usando a química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional sob um dado conjunto de circunstâncias. (SANT'ANNA, 2002)



Conheça mais sobre modelagem molecular no artigo indicado.

RODRIGUES, C. R. Processos Modernos no Desenvolvimento de Fármacos: Modelagem Molecular. **Química Nova na Escola**, São Paulo, n. 3, p. 43-49, 2001. Disponível em: <<https://bit.ly/2MbocQl>>. Acesso em: 5 jun. 2018.

## Os grupamentos químicos e o metabolismo

Como vimos no decorrer do texto, as diferenças moleculares influenciam as diversas etapas do fármaco (fases farmacéutica, farmacocinética e farmacodinâmica); sabemos, por exemplo, que um fármaco mais lipossolúvel atravessa melhor as membranas biológicas, já os grupamentos que têm oxigênio podem alterar o tempo de ligação do fármaco com o receptor, por proporcionarem pontos de interações de Van der Waals ou pontes de hidrogênio. O mesmo acontece com o metabolismo: a presença de diferentes grupamentos interfere na forma e no tempo do metabolismo desse fármaco.

O metabolismo pode ocorrer em diversos órgãos, porém o local mais importante de metabolismo no corpo humano é o fígado, e é o local onde temos a maior parte das enzimas metabólicas. De um modo geral, os fármacos mais lipossolúveis, além de penetrarem mais facilmente nas células, também o fazem mais facilmente nos hepatócitos, sendo esses fármacos mais bem metabolizados.

Exemplos de grupamentos que sofrem hidrólise: éster, amida e epóxidos.

Exemplos de grupamentos que sofrem oxidação: alquilas, alcenos e anéis aromáticos.

Exemplos de grupamentos que sofrem redução: nitros e azos.

Uma estratégia para melhorar a estabilidade é “esconder” esses grupamentos a partir das modificações moleculares que vimos até agora, minimizando, assim, os pontos de ataque enzimático. São vantagens do aumento dessa estabilidade um aumento da biodisponibilidade e maior meia vida, alterando o número de tomadas do fármaco e possibilitando redução de dose (o que conseqüentemente melhora a adesão ao tratamento), facilita o monitoramento dos níveis plasmáticos do ativo e também dos metabólitos produzidos a partir do metabolismo.



### Pesquise mais

Conheça um pouco mais sobre o metabolismo e o planejamento de fármacos, no estudo que segue.

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 171-177, 2007. Disponível em: <<https://bit.ly/2vn8RCy>>. Acesso em: 25 jun. 2018.

## Sem medo de errar

Vamos retomar brevemente nossa tarefa desta seção, na qual estávamos discutindo o cenário de um farmacêutico pesquisador e consultor que ministrava uma palestra sobre modificações moleculares e o efeito de fármacos. Durante sua apresentação, foi questionado por um dos presentes sobre a hipotensão apresentada por um paciente ao trocar a sildenafil por tadalafila, duas moléculas produzidas a partir do mesmo protótipo. Nossa tarefa era ajudar a responder as questões que foram levantadas. Sabemos que os dois fármacos apresentam a mesma origem e mesmo mecanismo de ação (inibidoras seletivas da fosfodiesterase tipo 5 – PDE5). Para compreender o que aconteceu com o paciente, vamos lembrar do que foi visto na seção. Já estudamos que modificações moleculares são utilizadas para o lançamento de novas moléculas, e que mantendo o grupo farmacofórico, a atividade geralmente é mantida, ou seja, é esperado que tenham o mesmo mecanismo de ação.

Então, o que faz essas moléculas serem diferentes? As modificações feitas na molécula, seja por introdução de moléculas, bioisosterismo, introdução ou abertura de anéis, simplificação da molécula, adição de duplas ligações ou outras, vão modificar a forma como essa molécula interagirá no organismo. Alterações que podem ocorrer com a modificação da molécula incluem aumento ou diminuição da afinidade

por um receptor, do metabolismo, alteração da eliminação ou na absorção. Ou seja, as modificações na molécula interferem diretamente nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco em relação ao protótipo.

No caso da tadalafila e da sildenafil, as diferenças estruturais se refletem tanto na farmacocinética como na seletividade do fármaco pela isoenzima fosfodiesterase.

São diferenças decorrentes da estrutura da molécula:

- Alimentos gordurosos retardam a absorção da sildenafil e não interferem na absorção da tadalafila.
- A sildenafil apresenta meia vida de 4 horas, enquanto a da tadalafila é de até 17 horas.
- A seletividade pela fosfodiesterase 5 (PDE5) é 700 vezes maior do que pela fosfodiesterase 6 (PDE6) no caso da tadalafila. Já a sildenafil tem uma seletividade de 3 a 6 pela PDE5.

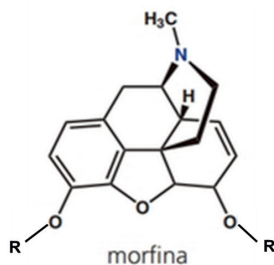
## Avançando na prática

### Identificação das alterações moleculares.

#### Descrição da situação-problema

Em uma empresa farmacêutica, a equipe de P&D estava diante de um grande desafio. Vamos imaginar que você faça parte desta equipe, a qual está analisando os possíveis métodos de modificação molecular que podem ser empregados na molécula de morfina (analgésico de SNC ilustrado na imagem) para este fármaco atravessar melhor a barreira hematoencefálica. Quais seriam as suas sugestões da equipe de pesquisadores e as justificativas para elas?

Figura 3.11 | Estrutura química da morfina



Fonte: adaptada de Barreiro e Fraga (2015, p. 108).

## Resolução da situação-problema

Para aumentar a lipossolubilidade (apolaridade da molécula), podem ser adicionados nos radicais "R" demonstrados na figura cadeias carbônicas, anéis, halogênios (por exemplo F, Cl, Br) ou duplas ligações, modificações essas que aumentam a apolaridade da molécula. Grupos hidrofílicos – como hidrogênios ou ácidos–, por sua vez, não conseguiriam essa ação.

### Faça valer a pena

**1.** O recurso das modificações moleculares é muito explorado, apesar do custo e tempo envolvidos, pela necessidade de se buscar novas alternativas que melhorem a saúde da população e pelo retorno financeiro que proporciona. Para isso, empregam-se diversas metodologias, com o objetivo de conseguir reduzir o tempo de descoberta e lançamento dessas novas moléculas.

Avalie as afirmações a seguir e marque V para as verdadeiras e F para as falsas.

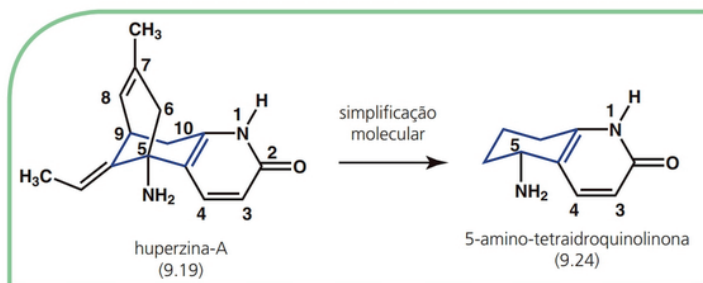
- ( ) A probabilidade de se obter moléculas farmacológicas semelhantes ao protótipo é uma desvantagem das modificações moleculares.
- ( ) Obter moléculas semelhantes ao protótipo é uma vantagem pois as técnicas de síntese e ensaios costumam ser semelhantes às do protótipo, facilitando as atividades.
- ( ) A adição de substituintes durante uma modificação pode afetar o transporte através da membrana, o transporte nos líquidos corporais e promover restrições ou melhorias na ligação com o sítio ativo.
- ( ) A duplicação molecular compreende a união de características estruturais de dois compostos bioativos diferentes em uma única estrutura. A ideia é conseguir um composto híbrido, que apresente as características das duas moléculas iniciais em uma única estrutura, sendo também denominado também de dual, duplo ou misto.

Assinale a alternativa que representa a sequência correta de respostas.

- a) F, V, V, F.
- b) F, F, V, F.
- c) V, V, V, F.
- d) V, V, F, F.
- e) F, F, V, V.



**2.** Algumas estratégias de modificações moleculares são utilizadas para tentar otimizar a ação de protótipos, buscando análogos mais ativos e menos tóxicos. Também se busca melhoria na síntese e diminuição de efeitos colaterais, ou pode ser simplesmente uma estratégia comercial, ao lançar concorrentes similares a um protótipo inovador. Na imagem a seguir há um exemplo.

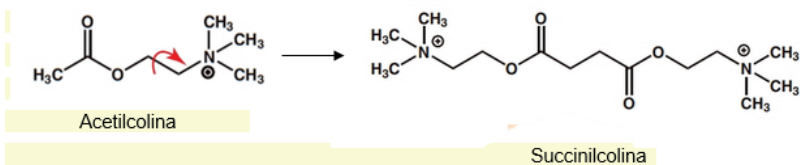


Fonte: adaptado de Barreiro e Fraga (2015, p. 112, 417).

A modificação demonstrada na imagem corresponde a uma simplificação. Em relação a esse método de modificação molecular, é correto afirmar:

- É uma estratégia de modificação conformacional, com o objetivo de reduzir a presença de enantiômeros e aumentar a seletividade da molécula.
- É a união de grupos idênticos por uma ligação covalente.
- Essa estratégia tende a produzir moléculas maiores e mais lipossolúveis.
- Essa técnica retira as moléculas desnecessárias ao redor do grupo farmacofórico, porém a molécula formada pode produzir mais efeitos colaterais por ser menos específica.
- Compreende a união de características estruturais de dois compostos bioativos diferentes em uma única estrutura.

**3.** A imagem a seguir demonstra uma modificação molecular realizada durante os estudos de desenvolvimento de um fármaco.



Assinale o método de desenvolvimento que corresponde ao utilizado para obter a molécula de succinilcolina.

- a) Simplificação.
- b) Híbridaç o molecular.
- c) Duplica o molecular.
- d) Adi o molecular.
- e) Bioisosterismo.

## Seção 3.3

### Identificação e desenvolvimento de fármacos naturais

#### Diálogo aberto

Prezado aluno, na última seção dessa unidade trabalharemos o tema da caracterização, desenvolvimento e melhoria de fármacos, abordando aqueles de origem natural, as técnicas de identificação e as etapas para o desenvolvimento desses fármacos, e também falaremos um pouco sobre a qualidade na produção dos fármacos de origem vegetal.

O Brasil dispõe de uma das maiores biodiversidades do planeta, sendo que boa parte dela ainda não foi devidamente explorada. A tubocurarina, um alcaloide isolado da *Chondrodendron tomentosum*, é um exemplo de produto isolado pelos indígenas e que inspirou o desenvolvimento do adjuvante de anestesia atracúrio.

Voltando ao nosso contexto de aprendizagem, acompanharemos a situação de um profissional farmacêutico, pesquisador na indústria farmacêutica que também atua na consultoria clínica farmacêutica. Como parte das atribuições da consultoria, envolvendo treinamentos de equipes de saúde, o farmacêutico foi convidado para esclarecer dúvidas de alguns ginecologistas sobre os fitohormônios, linha de pesquisa que tem atuado para obtenção de novos fármacos similares ao estrógeno. Para essa atividade, o objetivo de nosso farmacêutico é aumentar a confiança dos prescritores quanto aos produtos de origem vegetal, afinal “não é só um chazinho”, e demonstrar, pela correlação química que os fitohormônios apresentam, sua atividade farmacoterapêutica, inclusive os possíveis efeitos adversos. Para auxiliar nosso farmacêutico nessa atividade, vamos trabalhar nessa seção conceitos importantes sobre a identificação e desenvolvimento de fármacos de origem natural. Associe os conhecimentos adquiridos sobre a influência da estrutura na ação dos fármacos e aprofunde-se com o material complementar para compreender a importância das fontes vegetais como um recurso para novos fármacos e opções importantes para a saúde coletiva. Bom estudo e sucesso!

## Não pode faltar

As práticas tradicionais e complementares são amplamente utilizadas ao redor do mundo; dentre essas práticas o uso de plantas medicinais é a prática complementar mais regulamentada, apesar da necessidade de elaboração de novas regras com objetivo de proteger a saúde do consumidor e garantir a produção de medicamentos seguros e de alta qualidade.

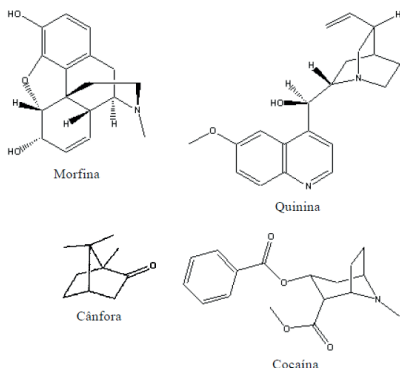
Em 2013, a Organização Mundial de Saúde publicou um documento para determinar as estratégias em relação ao desenvolvimento da medicina Tradicional e Complementar para o período de 2014 a 2023, reconhecendo a importância e necessidade de se desenvolver a inserção dessas terapias dentro dos sistemas de saúde, incluindo plantas medicinais e outras práticas. Uma das metas estabelecidas é o fortalecimento da segurança, eficácia e regulação do uso das terapias complementares.

As principais dificuldades dos países que estão implementando essas políticas são a falta de informações, a escassez de pesquisas (resultado da falta de incentivo), a falta de mecanismos apropriados de controle e regulação dos produtos de origem vegetal e a falta de monitoramento sobre a segurança de uso, demonstrando o desafio que existe na identificação, desenvolvimento e manipulação de fármacos de origem natural.

### Técnicas de identificação de fármacos a partir de plantas

A maior parte dos compostos orgânicos conhecidos é de origem natural, e o desenvolvimento de diversas drogas que conhecemos hoje ocorreu a partir do isolamento de compostos (metabólitos secundários ativos) de plantas que eram utilizadas tradicionalmente com fins medicinais, entre elas a morfina, a cânfora a quinina e a cocaína.

Figura 3.12 | Estruturas de compostos isolados de plantas



Fonte: Montanari e Bolzani (2001, p. 105).

Os componentes de origem vegetal são metabólitos produzidos pelas plantas como mecanismo de sobrevivência ou adaptação às condições ambientais, onde é preciso resistir ao ataque de insetos, microrganismos, animais e condições climáticas para sobreviver. Estima-se que existam cerca de 500 mil espécies de plantas terrestres, sendo quase metade destas classificadas como angiospermas (classe de plantas mais evoluídas, que apresentam frutos e flores).



## Assimile

**A química de produtos naturais tem por objetivo imediato o esclarecimento e registro dos constituintes resultantes do metabolismo secundário, através do seu isolamento e elucidação de suas estruturas moleculares. (BRESOLIN; CECHINEL FILHO, 2003)**



Para que essa droga de origem vegetal se transforme em um fármaco (molécula de estrutura definida cujos efeitos, desejados e indesejados, sobre a fisiologia e/ou sobre a doença são bem estabelecidos), ela passa pelas etapas de identificação e desenvolvimento de fármacos, ou seja:

- Determinação do grupamento que será reconhecido pelo receptor e desencadeará a ação (farmacofórico).
- Determinação de outros grupamentos que se ligam ao receptor.
- Determinação das mudanças conformacionais induzidas ao receptor após a ligação do fármaco.



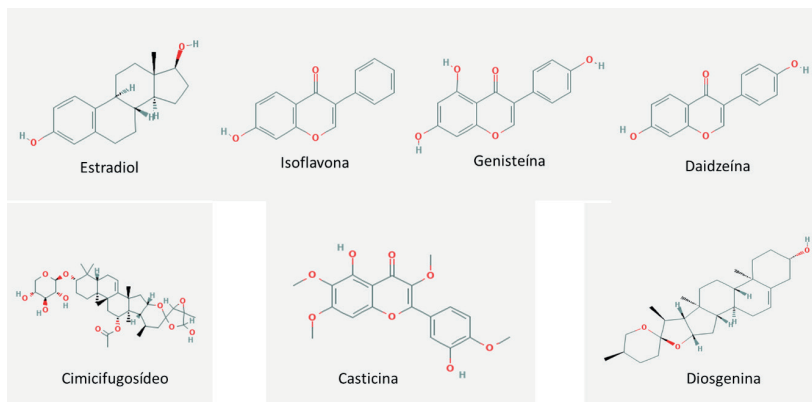
## Exemplificando

Os fitohormônios ou fitoestrógenos são compostos de origem vegetal que apresentam semelhança estrutural e funcional ao estradiol, o que possibilita a ligação destes compostos com os receptores estrogênicos (agonistas ou antagonistas). Os principais fitoestrógenos são as isoflavonas da soja, mais especificamente a genisteína e daidzeína, porém diversas outras plantas apresentam em sua composição moléculas com estrutura similar ao estradiol e que são utilizadas especialmente para minimizar os sintomas do climatério. Em 1926 foi demonstrada pela primeira vez a atividade estrogênica das plantas, e

em 1943 a progesterona foi extraída das raízes do Yam Mexicano a partir da diosgenina. Interessante notar que o organismo humano não consegue converter a diosgenina em progesterona, o que é realizado em laboratório.

O anel esteroidal e a distância entre os fenóis são os responsáveis pela atividade dos hormônios estrogênicos. Esse grupo apresenta dois pontos principais de possibilidade para ocorrência de pontes de hidrogênio dentro de uma estrutura lipofílica, com a característica de 1 nanômetro de distância entre eles. Compare as imagens a seguir das estruturas do estradiol e da daidzeína (uma das diversas isoflavonas obtidas da soja). Na semelhança estrutural, em vermelho é possível perceber os pontos em que há a possibilidade de ocorrerem pontes de hidrogênio.

Figura 3.13 | Estruturas moleculares do estradiol e derivados estrogênicos. Estrutura base de alguns fitoestrógenos: isoflavona da soja e dois subtipos também da soja, daidzeína e genisteína; cimicifugosídeo, da cimicífuga racemosa; casticina, do *Vitex agnus-castus*; e diosgenina, do Yam mexicano.



Fonte: adaptado de: <<https://bit.ly/1t5jyUe>>. Acesso em: 11 jun. 2018.



**Pesquise mais**

A propriedade dos fitoestrógenos se deve à ligação desses compostos aos receptores estrogênicos, o que ocorre pela semelhança estrutural desses compostos com o estradiol; porém a afinidade de ligação não é a mesma, tendo os fitoestrógenos maior afinidade pelos receptores  $\beta$ .

Saiba mais sobre esse tema no artigo que segue.

CLAPAUCH, R. et al. Fitoestrogênios: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 46, n. 6, p. 679-695, dez. 2002. Disponível em: <<https://bit.ly/2KlI2P1>>. Acesso em: 13 jun. 2018.

Somente a partir do século XVIII é que o isolamento dessas substâncias puras começou a acontecer, seguindo as ações de extração no século XIX, especialmente de ácidos orgânicos e alcaloides (de morfina em 1806, de quinina e estriquinina em 1820). O século XX, com o desenvolvimento tecnológico e novas descobertas da química, foi marcado por grande número de substâncias isoladas e identificadas, entre elas os corantes no início do século e diversas substâncias de natureza esteroideal entre as décadas de 1920 e 1930. É desse período a determinação da estrutura do colesterol; sua síntese independente foi realizada em 1951 e, no ano seguinte, a síntese da cortisona.

### Um pouco de fitoquímica

Grande parte das plantas medicinais são utilizadas como chás, na forma de pós da planta e extratos líquidos ou secos, elaborados a partir de suas partes ou da totalidade da planta, sem a extração dos componentes químicos individuais, a partir da qual uma única molécula direciona o efeito. Ao se ingerir uma droga vegetal, introduz-se no organismo uma série de elementos que interagem entre si e que serão responsáveis pelo resultado obtido.



Refleta

Mesmo sabendo que o efeito induzido pelos extratos vegetais é decorrente da interação dos componentes, busca-se o isolamento e identificação das moléculas individuais. Qual o objetivo dessa identificação?

A identificação dos grupos de princípios ativos encontrados nas plantas, bem como a determinação estrutural e da atividade biológica desses compostos são atividades da fitoquímica, embasadas no conhecimento da química medicinal, da fisiologia, da bioquímica e da biologia molecular, entre outros campos.

Ao se conhecer esses grupamentos, é possível determinar sua potencialidade terapêutica e a toxicidade, possibilitando a elaboração de estratégias adequadas para sua utilização. O Quadro 3.4 apresenta os principais grupos de princípios ativos encontrados em plantas medicinais.

Ao estudar as plantas do ponto de vista fitoquímico, divide-se seus componentes em dois grupos: metabólitos primários e metabólitos secundários. Os primários são aqueles importantes para o desenvolvimento da planta, encontrados em todos os seres vivos e relacionam-se à manutenção da vida, como os aminoácidos, carboidratos, lipídeos, etc. Já os metabólitos secundários são produtos específicos do metabolismo, que se relacionam com os processos adaptativos das plantas. Nesse grupo encontramos uma grande diversidade de produtos como alcaloides, esteroides, terpenoides e flavonoides, entre outros.

No vegetal, os metabólitos secundários têm como função:

- Mediadores em interações ecológicas.
- Defesa contra herbívoros.
- Defesa contra microrganismos.
- Proteção contra os raios UV.
- Atração de polinizadores.
- Dispersores de sementes.

Classificação dos metabólitos secundários:

- Quanto à característica química: nesta categoria podemos encontrar diversas classes de acordo com suas características, como o esqueleto de seu componente principal, presença de grupamento aromático ou fenólico (como os alcaloides, que apresentam um nitrogênio básico).
- Quanto à origem da planta: classificação que relaciona o produto com a planta, como os glicosídeos digitálicos da *Digitalis purpúrea*, ou os alcaloides do ópio.
- Quanto à origem biossintética: classificação que se baseia na rota para obtenção do produto, como no caso dos terpenoides.



Quadro 3.4 | Principais grupos de ativos encontrados nas plantas medicinais e suas características básicas

Grupo	Características
Taninos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• São geralmente polifenóis de estrutura variável.</li> <li>• Moléculas grandes, portanto, não são bem absorvidas no TGI.</li> <li>• Formam complexos com proteínas que precipitam (o que proporciona o sabor adstringente).</li> <li>• Ações gerais: antissépticos e antimicrobianos, antidiarreico, anti-hemorrágico e cicatrizante.</li> <li>• Tóxicos em doses altas, podem causar lesão da mucosa do TGI.</li> <li>• Se absorvidos, podem levar à hemólise e insuficiência renal (raros – pode ocorrer em plantas com mais de 5% de taninos).</li> </ul>
Alcaloides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• São bases orgânicas nitrogenadas classificadas de acordo com o núcleo heterocíclico (estrutura cíclica ligada a uma amina).</li> <li>• Recebem essa denominação pois produzem soluções com pH alcalino.</li> <li>• É grupo que mais apresenta atividade biológica.</li> <li>• Proporcionam sabor amargo à planta.</li> <li>• São bem absorvidos por via oral e geralmente são metabolizados pelo fígado.</li> <li>• Devem ser utilizados com cautela pois podem ter um índice terapêutico baixo (dose terapêutica próxima da dose tóxica).</li> <li>• Exemplos de alcaloides: escopolamina, efedrina e codeína.</li> </ul>
Glicosídeos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constituídos por um açúcar ligado a uma estrutura não glicídica (genina ou aglicona).</li> <li>• A parte não glicídica é responsável pelo efeito farmacológico.</li> <li>• Os glicosídeos podem ser:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcoólicos (grupo não glicídico = álcool).</li> <li>• Cianogénéticos (hidrólise = liberam ácido cianídrico) – tóxicos.</li> <li>• Esteróides = apresentam anel esteroidal.</li> <li>• Antraquinônicos = grupo não glicídico – antraquinona – não absorvidos – ação laxante.</li> </ul> </li> </ul>

Óleos essenciais ou voláteis terpenoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compostos simples (baixo peso molecular), geralmente cíclicos (denominados terpenos ou seus derivados – álcool, aldeído ou cetona). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterpenos = 10 carbonos.</li> <li>• Sesquiterpenos = 15 carbonos.</li> <li>• Diterpenos = 20 carbonos.</li> </ul> </li> <li>• Voláteis, aromáticos e de sabor picante.</li> <li>• Ações: anestésicos, anti-helmíntica, sedativa e anti-inflamatória (mono e sesquiterpenos), analgésico (sesquiterpenos), expectorante (monoterpenos).</li> <li>• As ações dos diterpenos já são mais abrangentes, desde alucinógenos (salvinorina A), anti-hipertensiva e estimulante da adenilato ciclase (forskolina), antioxidante e moduladora dos sistemas neurotransmissores, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e antagonista da agregação plaquetária (gicolídeo B).</li> <li>• São bem absorvidos por via oral, além de possibilitarem absorção transcutânea.</li> </ul>
Saponinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• São heterosídeos (parecidos com os glicosídeos, porém a fração glicídica não é a glicose).</li> <li>• Podem saponificar substâncias lipossolúveis e sob agitação formam espuma. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Saponinas esteroidais = fração não glicídica é um esteroide.</li> <li>• Saponinas triterpênicas = fração não glicídica é um triterpeno.</li> </ul> </li> <li>• Ações: mucolítica, expectorante, diurética, antisséptica e antimicrobiana, anti-inflamatória.</li> <li>• Pode ser hemolítica e necrosante em doses excessivas.</li> </ul>
Flavonoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• São heterosídeos em que a fração não glicídica é um pigmento. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flavanonas = a porção não glicídica é uma flavona (amarela).</li> <li>• Flavonoides antocianínicos = a porção não glicídica é uma antocianina (azul).</li> </ul> </li> <li>• Ações = anti-inflamatório, estabilizadora do endotélio vascular, antiespasmódica, melhora a distribuição periférica de sangue.</li> </ul>

<p>Mucilagens e Pectinas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• São polissacarídeos.</li> <li>• As pectinas são polímeros menores, em comparação às mucilagens.</li> <li>• Não são degradadas pelas enzimas digestivas, nem absorvidas, gelificam em água e aumentam o bolo alimentar.</li> <li>• As mucilagens têm ação laxativa e as pectinas, ação constipante.</li> </ul>
<p>Resinas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não apresentam estrutura definida, geralmente são compostos de 25 carbonos ou mais, dissolvidos em óleos essenciais.</li> <li>• Gomorresinas: polissacarídeos ligados a óleos essenciais e substâncias resinosas.</li> <li>• Látex: emulsão leitosa formada por compostos polimerizados que pode conter alcalóides, carboidratos, minerais, gomas, pectinas e ácidos graxos.</li> <li>• Oleorresinas: resultado da polimerização e oxidação incompleta dos óleos essenciais.</li> <li>• Bálsamo-resinas: produtos resinosos líquidos ou semissólidos, aromáticos, com predominância de éteres de ácidos aromáticos.</li> <li>• Com exceção do látex, que não é utilizado com fins por sua toxicidade, os demais são compostos aromáticos.</li> </ul>
<p>Princípios amargos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não apresentam grupamento químico definido.</li> <li>• Têm forte sabor amargo, são inodoros e amorfos.</li> <li>• Encontram-se nesse grupo os glicosídeos, as saponinas, alcalóides e, em menor frequência, os óleos essenciais.</li> <li>• O índice de amargos é um dos testes de análise fitoquímica realizados.</li> <li>• Não têm ação farmacológica marcante. Causam aumento das secreções digestivas por via reflexa, resultado do estímulo às papilas gustativas.</li> </ul>
<p>Antraquinonas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substâncias policíclicas, com mais de 20 carbonos.</li> <li>• Apresentam ação laxativa, cicatrizante, antisséptica e anti-inflamatória local.</li> <li>• Pouco absorvidas.</li> </ul>

Ácidos orgânicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moléculas pequenas com um radical hidroxila.</li> <li>• Produzidas no metabolismo intermediário da planta.</li> <li>• Presentes em praticamente todas as plantas medicinais.</li> <li>• Ação laxativa e diurética.</li> <li>• São representes: ácido málico, cafeico, tartárico, cítrico e malônico.</li> <li>• Bem absorvidos via oral e excretados pela urina.</li> </ul>
Fitoesteróis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• São os esteroides de origem vegetal.</li> <li>• Têm a função de promover o crescimento e desenvolvimento da planta.</li> </ul>

Fonte: adaptado de Alves e Silva (2002, p. 5-12); Passos et al. (2009, p. 143).

## Obtenção de princípios ativos de plantas

O desenvolvimento das técnicas de isolamento e análise dos compostos das plantas proporcionou grande número de compostos identificados. Geralmente os componentes presentes em maior concentração são estudados e isolados, porém componentes ativos presentes em menor quantidade muitas vezes são os que apresentam melhor efeito biológico, mas sua análise é mais complexa e demorada.

Um grande impulsionador nos estudos sobre a biossíntese dos produtos naturais foi o carbono radioativo ( $^{14}\text{C}$ ), logo após a Segunda Guerra Mundial. Graças a essa tecnologia, descobertas como as primeiras etapas da fotossíntese, a ciclização do esqualeno a triterpenos e a biossíntese do colesterol foram elucidadas.

Com os métodos espectroscópicos e as diferentes opções de cromatografia, foi possível, com menores quantidades de amostra, otimizar a identificação dos compostos com maior grau de complexidade estrutural.

As tecnologias de triagem de alto rendimento (*High Throughput Screening* – HTS) utilizadas em conjunto com a química combinatória, os estudos genômicos e a biotecnologia, mudaram novamente a pesquisa de produtos naturais, deixando a fitoquímica em segundo plano e estabelecendo o foco em estudos mais detalhados sobre a natureza, função e regulação desses produtos, auxiliando no entendimento dos processos moleculares.



Triagem de alto rendimento ou de alta produtividade, do inglês *high throughput screening* – HTS, é método de ensaio robotizado que realiza grande quantidade de ensaios simultaneamente e com grande precisão. Conheça um pouco mais sobre o HTS no link que segue. PHARMACEUTICALS BAYER. **High Throughput Screening**. São Paulo, [s.d.]. Disponível em: <<https://bit.ly/2AZizjJ>>. Acesso em: 11 jun. 2018.

Para obtenção do princípio ativo das plantas, é necessário analisar a potência dos extratos puros e suas frações. A análise dessas partes permite a identificação de qual componente químico é responsável pela atividade biológica. Para uma análise completa, deve-se partir do ponto de que qualquer componente presente na planta pode ser o responsável pela atividade biológica.

Algumas etapas básicas para se chegar ao princípio ativo das plantas são:

#### 1º Seleção da planta:

Inicia-se geralmente selecionando plantas consagradas pelo uso popular (cerca de 75% dos compostos empregados na indústria farmacêutica foram obtidos por meio de plantas utilizadas na medicina popular). Deve-se levar em consideração as variações da espécie, parte utilizada, fatores ambientais e regionais (clima, solo, época do ano) que interferem na composição química do vegetal.

#### 2º Obtenção dos extratos:

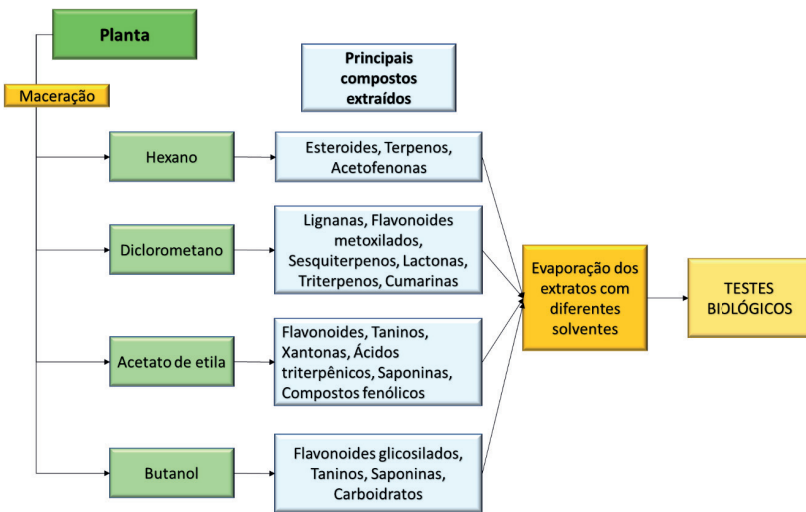
Existem diversos métodos descritos para obtenção de extratos. Para iniciar os estudos, prepara-se um extrato com graduação alcoólica em torno de 50% (v/v), por serem correspondentes aos utilizados na cultura popular. Com esse extrato são realizados os primeiros testes biológicos. Caso os resultados obtidos sejam satisfatórios, iniciam-se os testes sistematizados:

- Extração com metanol para obtenção do “extrato bruto”, pois o metanol extrai maior quantidade de componentes (maceração por cerca de dez dias).
- Partição do extrato obtido com solventes de polaridade crescente (fase de semipurificação pela extração em porções dos componentes).

- Realizar testes biológicos individualmente em cada extrato semipuro obtido.
- Proceder a cromatografia nos extratos semipuros que apresentaram resultados satisfatórios para isolamento e purificação de componentes.

Existem outras metodologias descritas para purificação dos extratos, como a filtração dos extratos alcoólicos em sílica gel com os solventes de diferentes polaridades, seguidos também de testes para cada fração obtida. Ambos os métodos são interessantes para identificação dos componentes presentes na planta. Caso a composição já seja conhecida, pode-se iniciar direto com outros métodos.

Figura 3.14 | Esquema da obtenção dos extratos direto da planta e os principais metabólicos provavelmente separados com cada solvente



Fonte: adaptado de Cechinel Filho e Yunes, 1998 (p.100-101).

### 3º Testes biológicos:

Como muitos extratos são obtidos, alguns critérios como a simplicidade, baixo custo e rapidez da análise são considerados para a realização dos testes biológicos. É comum iniciar os testes com modelos menos complexos e, dependendo dos resultados, avaliar o extrato com ensaios mais específicos, seguidos inclusive de testes de ação biológica. O Quadro 3.5 relaciona os principais efeitos biológicos pesquisados, com os modelos experimentais que podem ser adotados.

Quadro 3.5 | Atividades pesquisadas nos ensaios biológicos com os extratos vegetais obtidos e alguns modelos experimentais adotados

Atividade pesquisada	Modelo / Método
Antifúngica e Antibacteriana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difusão em água.</li> <li>• Concentração inibitória mínima.</li> </ul>
Analgésica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contorções abdominais em camundongos, induzidas pelo ácido acético.</li> <li>• Dor induzida em camundongos pela formalina.</li> <li>• Placa quente.</li> </ul>
Anti-inflamatória	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema de pata de rato.</li> <li>• Pleurisia induzida por neurotransmissores</li> </ul>
Antiespasmódica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contração de órgão induzida por neurotransmissores.</li> </ul>
Antialérgica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema alérgico em camundongo sensibilizado por ovoalbumina.</li> </ul>
Antitumoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia <i>in vivo</i>.</li> </ul>

Fonte: adaptado de Cechinel Filho e Yunes, 1998 (p. 101).

Outros modelos existem para situações mais específicas e variadas, que devem ser avaliados de acordo com os componentes e resultados preliminares obtidos. Normalmente os testes são realizados inicialmente com os modelos e com estruturas em que já se conhece a tendência do efeito, reduzindo os custos operacionais e o tempo para o resultado.

#### 4º Elucidação estrutural:

Após avaliação e seleção do extrato na etapa anterior, ele será submetido à testes cromatográficos, geralmente por cromatografia por coluna aberta, e as frações obtidas são verificadas por cromatografia em camada delgada. Também pode se obter compostos com a cromatografia flash ou pela recristalização da substância isolada. Dependendo da complexidade, técnicas mais elaboradas como a cromatografia de alta eficiência (HPLC ou CLAE), a cromatografia gasosa, que pode ser acoplada a um espectrofotômetro de massa ou ainda cromatografia por dupla corrente podem ser utilizadas, entre outras técnicas, isoladas ou combinadas.

Após isolamento, segue-se a etapa de identificação estrutural.

5° Identificação da estrutura-atividade e modificação estrutural e/ou síntese de análogos – testes biológicos:

Uma vez identificada a estrutura, a molécula poderá ser submetida aos testes de correlação estrutura-atividade para identificação do grupo farmacofórico e, posteriormente, a modificações moleculares para elaboração de moléculas mais eficazes e seguras.

### **Qualidade das preparações vegetais**

Os problemas relacionados à qualidade das preparações vegetais estão principalmente relacionados à pouca regulamentação e à oscilação que existe entre as regras adotadas nos diferentes países. Isso ocorre devido às diferenças de uso, costumes e acesso à medicina tradicional. Nos Estados Unidos por exemplo, as plantas medicinais são classificadas como suplementos alimentares, portanto seu uso não é controlado quanto ao teor, nem incluso em controles farmacoepidemiológicos. Já na Inglaterra, França, Alemanha, Canadá e Austrália é obrigatória a padronização na produção dos medicamentos vegetais.

Alguns países como a Coreia adotam controles baseados na inspeção de identidade macro e microscópicas, pureza, características organolépticas, presença de materiais estranhos e análise de marcadores por meio de cromatografias e UV. Nossa farmacopeia contempla os requisitos de qualidade para poucas drogas vegetais, sendo que as farmacopeias mais antigas, como a Farmacopéia Brasileira II, apresentavam alguns testes de identificação de grupos, como taninos ou flavonoides, em sua descrição.

Existe grande variabilidade das preparações vegetais, resultado das diferentes origens, qualidade do solo, época do ano e influência climática, data da coleta, interferindo na quantidade de metabólitos secundários encontrados em cada lote, o que demonstra a importância e necessidade da padronização desde o cultivo até o preparo e extração de componentes.

Alguns extratos vegetais estão sendo padronizados pela concentração de seu marcador principal, como o *Ginkgo Biloba*, que é padronizado a 24% de flavonoides glicosídeos. Sabemos que no vegetal a associação dos metabólitos interfere no efeito, mas já é um grande começo para garantir a qualidade das drogas de origem vegetal.



## Panorama do Brasil

O Brasil, apesar da grande biodiversidade que apresenta (cerca de 1/3 da flora mundial está em nosso território), não se destaca no mercado mundial de fitoterápicos.

A área de desenvolvimento de fármacos a partir de espécies vegetais é muito promissora em nosso país, graças a nossa rica biodiversidade. O avanço nessas pesquisas foi lento em decorrências de diversas regulamentações que foram publicadas a partir do ano 2000, com o objetivo de proteger nossa biodiversidade da exploração abusiva por empresas estrangeiras. Apesar de importante do ponto de vista de proteção da nossa diversidade, as restrições impostas retardaram um pouco esse desenvolvimento. Atualmente, após a publicação da Lei 13.123 em maio de 2015, houve a regulamentação do acesso ao patrimônio genético do país (inclusive à biodiversidade vegetal), passando a considerar a diversidade biológica bem de uso comum do povo, determinando as formas de proteção da diversidade biológica do país.



Refleta

Você acha que o Brasil está preparado para superar os desafios da produção de moléculas de alta complexidade de origem vegetal em escala industrial ou para o cultivo em larga escala de plantas nativas?

Como você imagina que o governo pode incentivar esse desenvolvimento?

## Sem medo de errar

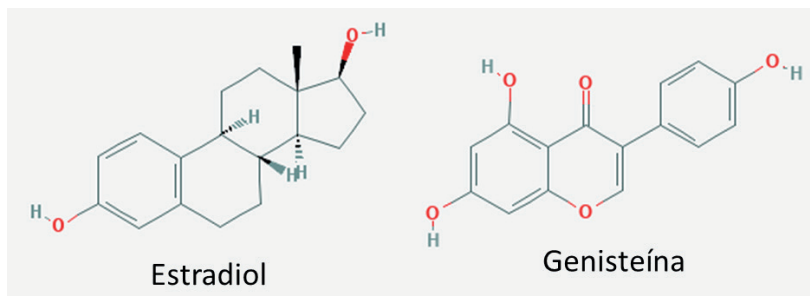
Voltando ao contexto de aprendizagem apresentando no início da seção, estávamos na situação na qual nosso farmacêutico, em uma atividade de treinamento, precisava esclarecer alguns prescritores sobre uma de suas linhas de pesquisa, os fitoestrógenos. Dentre as informações que nosso farmacêutico precisava transmitir ao grupo, estavam a importância das drogas de origem vegetal e a relação desses produtos com a atividade, utilizando os conhecimentos de estrutura-atividade para demonstrar a eficácia desses produtos.

Uma forma de nosso farmacêutico iniciar esse treinamento é apresentar para a equipe médica os diversos fármacos obtidos de fontes vegetais e as etapas para sua obtenção, a fim de que possam adquirir confiança também nesses produtos. Um bom exemplo é começar citando a digoxina e a digitoxina, obtidos da *Digitalis*

*purpurea*. Assim como os fármacos de origem sintética, os fármacos originados de plantas também devem ser submetidos a estudos de eficácia. Para obtenção de fármacos biologicamente ativos diversas etapas são realizadas, desde a obtenção de um extrato bruto, passando por estados semipuros, com a extração a partir de diversos solventes; todas as extrações seguidas de testes biológicos. A partir dos resultados, seleciona-se a extração que apresentou melhor resultado e segue-se com procedimentos cromatográficos para obter então frações com características estruturais definidas, também seguidas de testes biológicos. Com a continuidade da obtenção de bons resultados, segue-se então com a definição da estrutura e as modificações moleculares, auxiliando na determinação da relação estrutura atividade do composto. Todas essas etapas podem demonstrar que a obtenção dos fármacos de origem vegetal é um processo sério, complexo e lento.

Quanto ao uso dos fitoestrógenos, os utilizados atualmente já passaram por essas etapas de elucidação estrutural, portanto é possível já iniciar as atividades de relação entre a estrutura deles e a atividade esperada. Os ativos vegetais utilizados atualmente apresentam, em sua composição, moléculas ativas muito parecidas com o estradiol, como no caso da genisteína, fitohormônio presente na soja.

Figura 3.15 | Estruturas do estradiol e da genisteína



Fonte: adaptado de: <<https://bit.ly/1t5jyUe>>. Acesso em: 11 jun. 2018.

Perceba a semelhança entre as estruturas, fundamental para atividade biológica, lembrando de que a comunicação entre as moléculas com o receptor ocorre pelo modelo “chave-fechadura”. Os locais indicados em vermelho demonstram possíveis locais para a formação de pontes de hidrogênio. Vale ressaltar que as ligações entre o fármaco e o receptor podem ocorrer por interação de Van de Waals, interação dipolo-dipolo, eletrostáticas, pontes de hidrogênio e, em casos mais raros, ligações covalentes.

Para que se tenham efeitos esperados, é importante selecionar a qualidade da droga obtida, sabendo que produtos de origem vegetal sofrem diversas influências do meio, como época de plantio e colheita, solo e método de extração. Atualmente já é possível encontrar alguns extratos padronizados em marcadores específicos, uma segurança maior quanto aos resultados esperados do tratamento.

## Avançando na prática

### **Análise dos componentes e possível efeito esperado de uma droga vegetal**

#### **Descrição da situação-problema**

Vamos imaginar que você é um farmacêutico pesquisador e que está diante de um novo extrato vegetal. Esse extrato já passou pelas primeiras análises de identificação e os seguintes componentes foram encontrados na composição dos extratos das folhas:

- Flavonoides: flavonas diméricas e flavonóis.
- Terpenoides: diterpenos.
- Aminoácidos: 6-hidroxiquinurênico (resultante do metabolismo do triptofano).

Já aprendemos que alguns grupos tendem a proporcionar atividades esperadas. Com base nessas informações e sem conhecer o composto principal, que efeitos genéricos esse extrato pode proporcionar que poderá direcionar seus estudos?

Com essa conclusão, que modelo experimental você sugere para comprovar essa atividade?

#### **Resolução da situação-problema**

Durante um processo de pesquisa de novos componentes, a identificação genérica de determinadas classes auxilia no direcionamento da pesquisa, reduzindo gastos desnecessários com recursos e tempo. Vamos voltar à situação apresentada: você, trabalhando como pesquisador, está analisando um extrato vegetal obtido que apresenta em sua composição flavonoides e terpenoides.

Os flavonoides são heterosídeos que têm uma fração glicídica e uma não glicídica. São dois tipos principais de flavonoides, as flavonas (o ligante não glicídico é um pigmento amarelo) e os flavonoides antocianicos (o ligante não glicídico é um pigmento azul). Apresentam ação anti-inflamatória, estabilizadora do endotélio vascular, antiespasmódica e melhora a distribuição periférica de sangue.

Os terpenoides são os principais componentes dos óleos essenciais e são classificados de acordo com o número de carbonos. Nesse caso são os diterpenos, que podem ter atividades variadas, servindo como alucinógenos, anti-hipertensivos e inibidores de agregação plaquetária, entre outras atividades.

Seguindo a sequência sugerida, para iniciar as análises pelos métodos mais simples e de menor custo, poderia ser utilizado o modelo do edema de pata de rato para estudar a atividade anti-inflamatória dessa nova droga, a fim de posteriormente testar com modelos mais específicos para as outras atividades induzidas pelos componentes.

## Faça valer a pena

**1.** A química de produtos naturais, como o nome sugere, estuda substâncias obtidas da natureza e está mais comumente relacionada com a química das plantas (fitoquímica). Estas substâncias são importantes porque muitas são usadas terapêuticamente na Medicina. As plantas medicinais têm suas propriedades relacionadas aos compostos chamados princípios ativos presentes nelas. O crescente uso de fitoterápicos justifica o estudo destas plantas. Baseando-se nos conhecimentos adquiridos sobre a identificação e desenvolvimento de fármacos de origem natural, avalie as afirmações a seguir:

I - A química de produtos naturais tem como principal objetivo registrar os constituintes do metabolismo primário, por meio de isolamento e determinação estrutural.

II - A importância de se conhecer os grupamentos vegetais é a possível determinação das potencialidades terapêuticas e de sua toxicidade, informações que proporcionarão as condições para elaboração de estratégias de utilização do produto.

III - A identificação dos grupos de componentes ativos das plantas, a determinação estrutural e sua relação com a atividade biológica das plantas são atividades multidisciplinares embasadas nos conhecimentos da química medicinal, fisiologia, bioquímica e biologia molecular, entre outros campos.

É correto o que se afirma em:

- a) I, apenas.
- b) II, apenas.
- c) III, apenas.
- d) I e II, apenas.
- e) II e III, apenas.

**2.** Para obtenção de extratos semipurificados, utiliza-se a extração com solventes de diversas polaridades com o objetivo de isolar os compostos pela afinidade por esses solventes. Essa é uma atividade importante para elucidação estrutural dos compostos.

Associe o solvente com os principais compostos extraídos

- A) HEXANO ( ) Lignanais, flavonoides metoxilados e triterpenos.  
B) DICLOMETANO ( ) Flavonoides, taninos, compostos fenólicos.  
C) ACETATO DE ETILA ( ) Esteroides, terpenos e acetofenonas.  
D) BUTANOL ( ) Flavonoides glicosilados, taninos e saponinas.

Assinale a alternativa que contém a sequência **correta** de resposta.

- a) B, C, A, D.  
b) C, B, A, D.  
c) B, A, D, C.  
d) A, C, D, B.  
e) A, C, B, D.

**3.** Um laboratório de pesquisa dedica parte de sua infraestrutura para o estudo e descoberta de novas drogas vegetais. Para isso, busca em diversos pontos geográficos plantas não estudadas para verificar o potencial terapêutico de cada uma. Determinado ensaio com uma dessas drogas ainda não estudadas identificou os seguintes componentes no extrato vegetal obtido:

Glicosídeos cianogenéticos; saponinas e flavonoides.

Como responsável pela condução da pesquisa, qual dos itens a seguir você indicaria como sequência da sua pesquisa?

- a) Avaliação da atividade anti-inflamatória.  
b) Avaliação da atividade mucolítica.  
c) Avaliação da atividade antiespasmódica.  
d) Avaliação da atividade diurética.  
e) Não continuaria com o estudo.

# Referências

- ALVES, D. L.; SILVA, C. R. **Fitohormônios – Abordagem natural da Terapia Hormonal**. 1.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2002.
- ANDREI, C. C. et al. (Org). **Da Química Medicinal à Química Combinatória e Modelagem Molecular – um curso prático**. 2. ed. Barueri: Manole, 2012.
- BALDWIN, J. L.; SPECK, A. L. **Alergias farmacológicas**. [S.l., s.d.]. Disponível em: <<https://bit.ly/2LSz8Tu>>. Acesso em: 3 ago. 2018.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal – As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- BOLZANI, V. Biodiversidade, bioprospecção e inovação no Brasil. **Cienc. Cult.**, São Paulo, v. 68, n. 1, p. 4-5, mar. 2016. Disponível em: <<https://bit.ly/2M6kN5Y>>. Acesso em: 21 jun. 2018.
- BRESOLIN, T. M. B.; CECHINEL FILHO, V. **Ciências farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos**. 1.ed. Itajaí: UNIVALI, 2003.
- BRUNTON, L. L. et al. (ed.). **Goodman & Gilman Manual de farmacologia e terapêutica**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.
- CARVALHO, I. et al. Introdução à modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Quím. Nova**, v. 26, n. 3, p. 428–438, 2003. Disponível em: <<https://bit.ly/2newVVV>>. Acesso em: 4 jun. 2018.
- CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 21, n.1, p. 99-105, 1998. Disponível em: <<https://bit.ly/2MqcrYx>>. Acesso em: 13 jun. 2018.
- CLAPAUCH, R. et al. Fitoestrogênios: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 46, n. 6, p. 679-695, dez. 2002. Disponível em: <<https://bit.ly/2Kil2P1>>. Acesso em: 13 jun. 2018.
- CODEVILLA, C. F.; CASTILHOS, T. S.; BERGOLD, A. M. A review of analytical methods for the determination of four new phosphodiesterase type 5 inhibitors in biological samples and pharmaceutical preparations. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 1-11, jan./mar. 2013. Disponível em: <<https://bit.ly/2nd03dY>>. Acesso em: 4 jun. 2018.
- CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO PARANÁ. **ANVISA atualiza regras para a dispensação de antimicrobianos**. Boletim do Centro de Informação Sobre Medicamentos. 2. ed. Paraná: CRF, 2011. Disponível em: <<https://bit.ly/2OHGPJQ>>. Acesso em: 4 jun. 2018.
- KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

- KOROLKOVAS, A; BURCKHALTER J. H. **Química Farmacéutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
- LÜLLMANN, H. et al. **Farmacologia Texto e Atlas**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- MONTANARI, C. A.; BOLZANI, V. S. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 105-111, fev. 2001. Disponível em: <<https://bit.ly/2MfzgM8>>. Acesso em: 8 jun. 2018.
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Pubchem**. Bethesda, MD, [s.d.]. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 27 maio 2018.
- PASSOS, C. S. et al. Terpenoides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). **Rev. Bras. Farmacogn.**, Curitiba, v. 19, n. 1a, p. 140-149, mar. 2009. Disponível em: <<https://bit.ly/2vABM6a>>. Acesso em: 14 jun. 2018.
- PATRICK G. L. **An introduction to Medicinal Chemistry**. New York: Oxford University Press, 1995.
- PATRICK G. L. **An introduction to Medicinal Chemistry**. 5. ed. New York: Oxford University Press, 2013.
- PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 171-177, 2007. Disponível em: <<https://bit.ly/2vn8RCy>>. Acesso em: 25 jun. 2018.
- PHARMACEUTICALS BAYER. **High Throughput Screening**. São Paulo, [s.d.]. Disponível em: <<https://bit.ly/2AZizjJ>>. Acesso em: 11 jun. 2018.
- PINTO, A. C. et al. Produtos Naturais: atualidades, desafios e perspectivas. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 25, supl. 1, p. 45-61, 2002. Disponível em: <<https://bit.ly/2MADmeL>>. Acesso em: 8 jun. 2018.
- RODRIGUES, C. R. Processos Modernos no Desenvolvimento de Fármacos: Modelagem Molecular. **Química Nova na Escola**, São Paulo, n. 3, p. 43-49, 2001. Disponível em: <<https://bit.ly/2MbocQL>>. Acesso em: 5 jun. 2018.
- SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 39, n. 8, p. 995-1006, set. 2016. Disponível em: <<https://bit.ly/2B0NpZn>>. Acesso em: 8 jun. 2018.
- SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (Recomendações IUPAC para 1997). **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 505-512, 2002. Disponível em: <<https://bit.ly/2ARK1V0>>. Acesso em: 4 jun. 2018.
- THOMAS, G. **Química Medicinal: uma introdução**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- VERLI, H.; BARREIRO, E. J. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 95-102, jan./fev. 2005. Disponível em: <<https://bit.ly/2vxa1dP>>. Acesso em: 28 maio 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Traditional medicine strategy: 2014 – 2012**. Geneva, 2013. Disponível em: <<https://bit.ly/2vXGHxv>>. Acesso em: 11 jun. 2018.





# Estudo das influências das boas práticas de fabricação e manipulação na produção de medicamentos e alimentos com qualidade

### Convite ao estudo

Prezado aluno,

Bem-vindo a nossa última unidade. Vamos estudar nesta etapa as influências das Boas Práticas de fabricação e a manipulação na produção de medicamentos e alimentos com qualidade. Vamos conhecer os conceitos que envolvem as Boas Práticas e que impactam diretamente na qualidade do produto final, sendo esses produtos medicamentos ou alimentos, e vamos falar de aspectos físico-químicos e microbiológicos que afetam esses produtos, conceitos fundamentais para atuação como futuro farmacêutico, tratados para proporcionar informações importantes para sua formação interdisciplinar e auxiliar para que você desenvolva as atitudes e competências necessárias para exercer atividades de assistência e atenção farmacêutica dentro do âmbito privado e no Sistema Único de Saúde (SUS), pois as suas futuras ações como farmacêutico poderão impactar direta ou indiretamente na saúde individual e/ou coletiva.

No contexto de aprendizagem para esta seção, trabalharemos com algumas situações da atuação farmacêutica de um profissional que no setor de Garantia da Qualidade, simulando situações que costumam estar presentes durante as atividades. O

que deve constar em procedimento? Como resolver problemas de qualidade? Como proceder durante uma fiscalização?

Para respondermos estas e muitas outras questões, vamos iniciar com as introduções sobre as Boas Práticas, com os conceitos comuns e citando alguns detalhes específicos para Boas Práticas na indústria e na farmácia, seguiremos compreendendo os aspectos físico-químicos e microbiológicos do controle de qualidade, entendendo um pouco os conceitos de estabilidade, e vamos concluir a unidade falando sobre as Boas Práticas na produção de alimentos, englobando a produção, manipulação e transporte.

Convido você a participar comigo dessa nova etapa, seja proativo e procure se aprofundar nos conhecimentos apresentados. Dedique seu tempo e sucesso nos estudos.

## Seção 4.1

### Boas práticas de Fabricação e Manipulação de medicamentos

#### Diálogo aberto

Caro aluno,

Nesta seção, vamos trabalhar os conceitos de Boas Práticas de Manipulação e Fabricação de medicamentos. Se fizermos uma enquete sobre o que é qualidade, vamos obter diversas respostas como adequação ao uso, atendimento à requisitos, ou ainda direcionando à medicamentos, produção do efeito desejado ou não, produção de efeitos indesejados. Independentemente de como um indivíduo define a qualidade, é consenso que um dos meios para se produzir produtos de qualidade é a implantação das **Boas Práticas**.

Boas Práticas são conjuntos de regras ou normas que têm como objetivo padronizar os processos para obtenção de produtos de qualidade e é o que veremos nessa seção, as Boas Práticas aplicadas à fabricação de medicamentos, utilizadas pela indústria farmacêutica e as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, aplicadas às preparações magistrais e oficinais. Abrangem todas as etapas do processo que têm impacto no produto, desde o treinamento dos colaboradores, seleção dos fornecedores e compras de insumos, o processo produtivo propriamente dito e os controles dos produtos e controles ambientais, sendo uma atividade da Garantia da Qualidade ou Sistema de Gestão da Qualidade.

Para melhor compreensão, vamos em nossa primeira situação-problema, visualizar a situação de um profissional farmacêutico que atua na área da Qualidade. Dentro da área da Qualidade, o farmacêutico tem várias atribuições, desde a elaboração de documentos e procedimentos, inspeções e auditorias, acompanhamento dos indicadores da qualidade, análise da satisfação do cliente e resolução de problemas. Assim, vamos avaliar uma situação em que um fiscal da Vigilância Sanitária local, durante uma inspeção de rotina, solicitou os documentos de validação dos métodos analíticos utilizados.

Segundo o fiscal, de acordo com a legislação deste setor, os métodos analíticos utilizados para controle de qualidade devem ser validados antes de serem adotados na prática diária. Assim, o profissional foi indagado sobre a utilização das farmacopeias oficiais como sendo as referências caso não tenha dados para demonstrar as validações de maneira documentada. Como o farmacêutico, responsável pela garantia da qualidade, pode resolver esse problema com o fiscal? Como você ajudaria o farmacêutico na demanda?

Para responder esse questionamento, utilize os conceitos apresentados nesta seção. Consulte o material extra sugerido e compreenda a importância do conhecimento regulamentar, não somente para produzir produtos de qualidade, mas também para respaldar os procedimentos adotados na rotina de trabalho. Bom estudo e sucesso!

## Não pode faltar

Os conceitos de Boas Práticas (BP) estão diretamente relacionados com a política de qualidade formalmente adotada pelas empresas farmacêuticas (ou de outros seguimentos). Para garantir as BP, empresas adotam a chamada “garantia da qualidade”, ferramenta gerencial baseada principalmente nas normas da família NBR ABNT ISO 9000, e que proporcionam confiança nos produtos e serviços oferecidos.

Os processos de gerenciamento da qualidade, independentemente de serem aplicáveis às indústrias farmacêuticas ou às farmácias com manipulação, são baseados nos itens básicos:

- I – Infraestrutura adequada.
- II – Implantação de um sistema de qualidade.
- III – Estabelecimento de procedimentos.
- IV – Determinação dos processos, seu fluxo dos processos e suas interações.
- IV – Garantia de recursos.
- V – Determinação de ações para garantir os requisitos de qualidade.



Você já parou para pensar sobre **qualidade**?

Todos esperamos receber qualidade, mas, ao questionarmos diversas pessoas sobre esse tema, confrontamo-nos com diversas opiniões, para uns é receber o produto na hora, para outros é ter um determinado efeito proporcionado, para outros é um ótimo atendimento ou suporte ao produto adquirido, outros ainda avaliam a qualidade com relação à sustentabilidade do produto ou pela transparência e idoneidade da empresa produtora, para agências regulamentadoras é o cumprimento à legislação e para um responsável pelo controle de qualidade de uma empresa é o cumprimento aos parâmetros estabelecidos. E para você, o que é qualidade?

Mas o que é qualidade? Segundo a ISO 9001, em sua versão de 2015, a qualidade abrange as atividades, comportamentos e atitudes e os processos que são organizados para agregar valor por meio da satisfação das necessidades e expectativas dos clientes e inclui a função, desempenho, valor percebido e benefício que um produto ou serviço proporcionam, entendendo cliente como o consumidor direto ou um parceiro comercial (partes interessadas).

As empresas adotam o "Sistema de Gestão da Qualidade" ou a "Garantia da Qualidade", identificando os objetivos, determinando os processos e conseqüentemente os recursos necessários para alcançar os resultados esperados.



As normas ISO pouco utilizam o termo "Garantia da Qualidade", dando esse lugar à expressão "Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ)", o termo Garantia é utilizado nas legislações de Boas Práticas adotados no país, e é parte do SGQ que tem como objetivo proporcionar a confiança de que os requisitos de qualidade adotados serão cumpridos.

Veremos a seguir os conceitos gerais que são aplicáveis para se conseguir as Boas Práticas tanto na indústria como na farmácia, e que podem ser encontrados nas legislações específicas de Boas Práticas de ambas (RDC nº 17, publicada em abril de 2010 e RDC nº 67, publicada em outubro de 2007).

## Visão Geral

A Garantia da Qualidade deve englobar todos os processos que direta ou indiretamente podem influenciar na qualidade do produto, para garantir que a qualidade dos medicamentos preparados tenha padrões mínimos de qualidade e segurança.

São itens que devem ser assegurados:

- A empresa deve estar legalmente habilitada para iniciar a produção (ter os documentos mínimos exigidos para o funcionamento).
- Cumprimento às Boas Práticas, desde o planejamento da produção.
- Os procedimentos operacionais para as atividades de produção e controle devem ser documentados, de forma que possa garantir o uso correto dos insumos e equipamentos.
- As responsabilidades e atribuições de todos envolvidos devem ser estabelecidas e um organograma deve ser definido.
- Os controles dos insumos (matérias primas, produtos intermediários, embalagens), os controles ambientais (temperatura, umidade, calibração, etc.) devem ser realizados.
- Os controles aplicáveis devem ser realizados nos produtos finalizados antes da comercialização.
- As informações sobre conservação e armazenamento ou outras informações sobre o uso devem estar claramente disponíveis.
- Os procedimentos para auditoria ou autoinspeção devem ser descritos e os registros da realização mantidos na organização.
- Deve haver um sistema para tratamento das não-conformidades (problemas).

A empresa é responsável pela qualidade dos medicamentos fabricados, manipulados ou fracionados, pela conservação e pelo transporte e, nos casos das farmácias pela dispensação, é de responsabilidade da administração superior e do farmacêutico a garantia dessa qualidade, a partir da adoção de um sistema de garantia da qualidade que incorpore das Boas Práticas.

As Boas Práticas podem então ser definidas como parte de um sistema de Gestão da Qualidade responsável por garantir que os

produtos serão produzidos e controlados com base nos padrões de qualidade requeridos. São particularmente importantes nas empresas farmacêuticas para diminuir os riscos característicos dos produtos. É determinado pelas Boas Práticas:

- I. Definição dos processos e sua revisão periódica.
- II. Realização de qualificações e validações quando necessário.
- III. Provisão adequada de recursos, entendendo "recursos" nesse caso como: instalações, espaços, materiais e equipamentos, transporte e pessoas capacitadas para que as atividades possam ser realizadas.
- IV. Procedimentos escritos.
- V. Treinamento inicial e contínuo dos colaboradores.
- VI. Registros das atividades, incluindo atividades produtivas e de controles para acompanhamento e tratamento de desvios.
- VII. Armazenamento e distribuição adequados dos produtos produzidos.
- VIII. Rastreabilidade.
- IX. Tratamento de reclamações e não conformidades.

As Boas Práticas relacionadas aos medicamentos tratam de maneira detalhada das regras de sanitização e higiene, que devem ser observadas em todas as etapas do processo, levando em conta a forma de limpeza das instalações, utensílios e equipamentos, os produtos que podem ser utilizados (que não deixem resíduos e não interajam com os produtos ou as superfícies), incluindo a higiene pessoal.



### Assimile

Algumas definições podem auxiliar na compreensão do tema:

- Garantia da Qualidade: ações criteriosas adotadas para garantir que um produto ou serviço cumprirão determinados requisitos de qualidade.
- Requisitos: determinada condição que um sistema ou produto devem cumprir. Por exemplo, devo ter no laboratório paredes e tetos laváveis, um requisito de infraestrutura.
- Sistema de Gestão da Qualidade: atividades adotadas por uma empresa que vão desde a identificação de objetivos e a

determinação dos processos e recursos para atingir os resultados desejados. A adoção de um sistema de gestão da qualidade permite aos administradores prover adequadamente os recursos e tratar adequadamente os resultados das ações estabelecidas.

- **Qualidade:** conjunto de comportamentos, atitudes, procedimentos, processos ou outros que podem impactar na satisfação das necessidades e expectativas dos clientes e outras partes interessadas. Inclui o cumprimento da função e desempenhos esperados, o valor percebido e o benefício que o produto proporciona a um cliente.

### *Atendimento a reclamações*

As reclamações devem ser registradas e avaliadas, sendo necessária a comunicação à autoridade sanitária competente nos casos de desvio de qualidade comprovados. Deve-se prever a necessidade de recolhimento, descrevendo as ações em procedimento. As indústrias devem seguir os protocolos de "recall", com os anúncios específicos de recolhimento em via de comunicação pública e recolhimento de produtos em estoque nas lojas, as farmácias de manipulação devem entrar em contato com todos os clientes, a partir dos dados de cadastro, podendo ser levantados os produtos por meio do livro de registros de manipulação ou pelo filtro dos softwares de gerenciamento instalados.

### *Auto inspeção/Auditorias*

As empresas devem realizar auditorias internas (autoinspeções) para avaliar o cumprimento às Boas Práticas, podendo ser realizadas por equipe interna ou por auditor contratado e os resultados da auditoria, bem como a avaliação, conclusões e ações recomendadas devem estar documentados. O período para a auditoria nos fabricantes de produtos farmacêuticos deve estar definido em procedimento, sendo que em farmácias de manipulação não devem exceder 1 ano entre as auditorias.

### *Compras e Recebimento*

A aquisição de insumos ou serviços deve ser realizada em fornecedores aprovados, de acordo com especificações



previamente estabelecidas (Quando possível adquirir diretamente do fabricante). A aprovação se dá por avaliação da documentação, cumprimento à requisitos legais e auditorias, além da avaliação do histórico de fornecimento, seguindo procedimento previamente determinado. Os critérios para aprovação ou para reprovação, bem como o prazo para reavaliação dos fornecedores devem estar nesse procedimento.

Os produtos devem ser inspecionados no recebimento quanto à correspondência ao pedido, integridade e limpeza das embalagens, nota fiscal e rótulo de identificação, sendo que no rótulo deve conter, no mínimo as seguintes informações:

- Identificação do fornecedor/fabricante (nome, endereço, CNPJ, telefone).
- Nome do insumo, DCB/DCI/CAS quando aplicável e origem.
- Se o produto for de origem vegetal, deve conter ainda nome popular, nome científico e parte utilizada.
- Quantidade e unidade de medida.
- Lote, Datas Fabricação e Validade, Data de reanálise e Data de fracionamento quando aplicáveis.

E devem ser identificados no recebimento quanto à sua situação (aprovado, quarentena ou reprovado). Se aplicável, identificados com o lote interno.

Os produtos adquiridos por indústrias podem ter identificação por outro tipo de sistema eletrônico previamente validado (por exemplo, código de barras), sendo nesses casos dispensada as informações de rótulo descritas.

A aquisição de outros materiais, como embalagens primárias e secundárias e rótulos também deve ser acompanhada de inspeção de recebimento e armazenadas para garantir sua qualidade, limpeza e prevenir trocas.

### *Colaboradores*

As pessoas envolvidas no sistema impactam diretamente na Garantia da Qualidade. Todos os envolvidos devem demonstrar as competências para a função designada, devem ser treinados em Boas Práticas, nos procedimentos, em higiene e conduta, e na atividade que desenvolverá, além de ser avaliado nos treinamentos

e quanto ao seu desempenho. Os treinamentos devem ser iniciais e contínuos, devendo ser mantido os registros desses treinamentos.

A RDC nº 17 descreve ainda os requisitos para as funções consideradas chave no processo, incluindo os pré-requisitos de conhecimento necessários para essas funções, as atividades e responsabilidade dos responsáveis pela produção, controle e garantia da qualidade, os critérios para substituição de colaboradores, algumas observações sobre a atividade de liberação de lotes e responsabilidades do responsável técnico.

### *Instalações*

As instalações devem estar adequadas às atividades que serão realizadas, projetadas para facilitar a limpeza e a manutenção, minimizar a contaminação cruzada e acúmulo de sujeiras.

- A RDC nº 67 determina as instalações mínimas que a farmácia deve possuir, entre elas:
- Áreas ou salas para realizar as atividades administrativas.
- Área para armazenamento.
- Área para controle de qualidade.
- Salas para os laboratórios com antecâmaras de necessário.
- Vestiários.
- Salas para paramentação.
- Sanitários.
- Área para lavagem e depósito para produtos de limpeza.

A RDC nº 17 cita as áreas auxiliares (descanso e refeitório, vestiário e sanitários, manutenção e biotério), áreas de armazenamento, área de pesagem, áreas de produção e áreas de controle de qualidade.

### *Equipamentos*

Os equipamentos devem ser dimensionados e devem ser suficientes para as atividades que serão realizadas, instalados e higienizados para que não sejam fontes de contaminação. Devem ser calibrados quando necessários e sua manutenção realizada periodicamente para evitar falhas que impactem na qualidade do produto. Os registros de manutenção preventiva e de calibração devem ser mantidos.

### *Produtos reprovados*

Os produtos reprovados em qualquer etapa (recebimento, controle de qualidade, controle dos processos, etc.) devem ser armazenados em área segregada, devidamente identificados para evitar o uso impróprio. Esses produtos podem ser devolvidos ao fabricante/fornecedor, reprocessados ou destruídos, mantendo-se os registros referentes à destinação.

### *Descarte*

O lixo e resíduos de manipulação ou de produção devem ser segregados, em recipientes identificados, de acordo com sua categoria, para descarte apropriado. A farmácia deve possuir um Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde (PGRSS). Os certificados de destinação de resíduos (CADRI – certificado de movimentação de resíduos de interesse ambiental) devem ser armazenados para apresentação às autoridades competentes.

### *Documentação*

Os documentos são parte essencial para gestão da qualidade, pois, além de proporcionar a rastreabilidade, são as evidências do cumprimento das Boas Práticas. Podem estar em meio físico ou eletrônico, precisam ser aprovados antes do uso, atualizados periodicamente e controlados para evitar o uso de documentos desatualizados.

Os documentos devem ser conhecidos pelos envolvidos no processo e mantidos em locais de fácil acesso. Alterações realizadas manualmente em documentos devem ser assinadas, datadas e devem ainda permitir a visualização da informação original.

Os documentos proporcionam ainda:

- Especificações de materiais e insumos (p. ex. Cadastro de insumos).
- Padronização dos procedimentos de fabricação, manipulação e controle (p. ex. Procedimentos de pesagem ou de produção).
- Determina os critérios para aprovação, reprovação e reprocesso (p. ex. Procedimentos de controle de Qualidade).

- Demonstram adequação aos critérios (p. ex. Laudos de análise).
- Demonstram regularidade sanitária (p. ex. Autorizações de funcionamento).
- Demonstram controle do processo (p. ex. Controle de temperatura e umidade do ambiente).

Outros exemplos de documentos:

- Certificados de regularidade, ordens de produção ou manipulação, certificado de limpeza de caixa d'água, relatório de auditoria, comprovante de treinamento, etc.



### Exemplificando

Documentos obsoletos: uma versão anterior de uma Farmacopéia, ou um Manual de equipamento antigo não é considerado um documento desatualizado, pois podem possuir informações de produtos que não constam em outra versão e que ainda podem ser utilizadas no processo. Já não ocorre o mesmo quando temos um procedimento operacional que foi atualizado, por exemplo, uma revisão 2 de um procedimento de pesagem, e no setor ainda está disponível a versão 1. Nesse caso, o procedimento é geralmente atualizado por alguma mudança no processo e o uso de um documento desatualizado pode impactar na qualidade do produto.

São temas que devem constar em procedimento:

- Manutenção, limpeza e sanitização.
- Pessoal (treinamentos, conduta, higiene, etc.).
- Calibração e uso de equipamentos.
- Controles ambientais e controle de pragas.
- Atendimento a reclamações, recolhimentos e devoluções.
- Compras e recebimento, incluindo a qualificação dos fornecedores.
- Amostragem e controle de qualidade.
- Armazenamento, distribuição ou dispensação.

### *Fórmula mestra*

A fórmula mestra ou padrão contém as informações necessárias

para o preparo de determinado produto. Nas farmácias de manipulação, são as fórmulas de bases ou semiacabados. Ela contém as informações necessárias para o preparo, com o nome e código de referência interno, forma farmacêutica, descrição dos componentes e respectivas quantidades.

Na fórmula mestra deve conter ainda as informações de rendimento esperado e os limites de variação aceitáveis, o local adequado de processamento, os equipamentos que serão necessários e o método de preparo, forma de acondicionamento e observações especiais de armazenamento. Quando aplicável, deve conter também os controles do processo necessários.

### *Particularidades das Boas Práticas de Fabricação - BPF (RDC nº17)*

A RDC nº17, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, é dividida em Títulos, que separam os temas abordados, conforme o esquema a seguir:

Figura 4.1 | Divisões da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa, RDC nº 17 de 16 de abril de 2010.

Título I	Disposições Iniciais
Título II	Gerenciamento de Qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais
Título III	Produtos estéreis
Título IV	Produtos biológicos
Título V	Validação
Título VI	Água para uso farmacêutico
Título VII	Sistemas de informação computadorizados
Título VIII	Boas Práticas de Fabricação de Medicamento fitoterápico

Fonte: elaborada pelo autor.

Algumas características são específicas das BPF e não se aplicam à manipulação de medicamentos, como a validação e qualificação dos processos (só aplicável para farmácia que trabalha com baixo

índice terapêutico e com produtos estéreis). A empresa produtora de medicamentos deve comprovar a qualidade dos pontos críticos por meio de um plano mestre de validação documentado, que contenha a qualificação do projeto produtivo, das instalações, da operação, de modo que o produto produzido esteja de acordo com as especificações estabelecidas, que é a validação do desempenho ou validação do processo. Cada mudança realizada no processo deve ser seguida de novas validações.



**Saiba mais**

Observação: na indústria farmacêutica, a validação é uma atividade essencial, podendo ser realizada para processos ou para produtos específicos. Segundo a RDC nº17/2010, cada etapa crítica deve ser validada e outras etapas devem estar sob controle para garantir que os produtos sejam produzidos dentro do padrão de qualidade. Você encontrará citações sobre validação em vários pontos da RDC, como no artigo 17, que descreve as características gerais sobre a validação, ou o artigo 209, que determina a validação dos métodos de controle de qualidade, ou ainda o Título V da mesma resolução, que trata detalhadamente sobre o assunto.

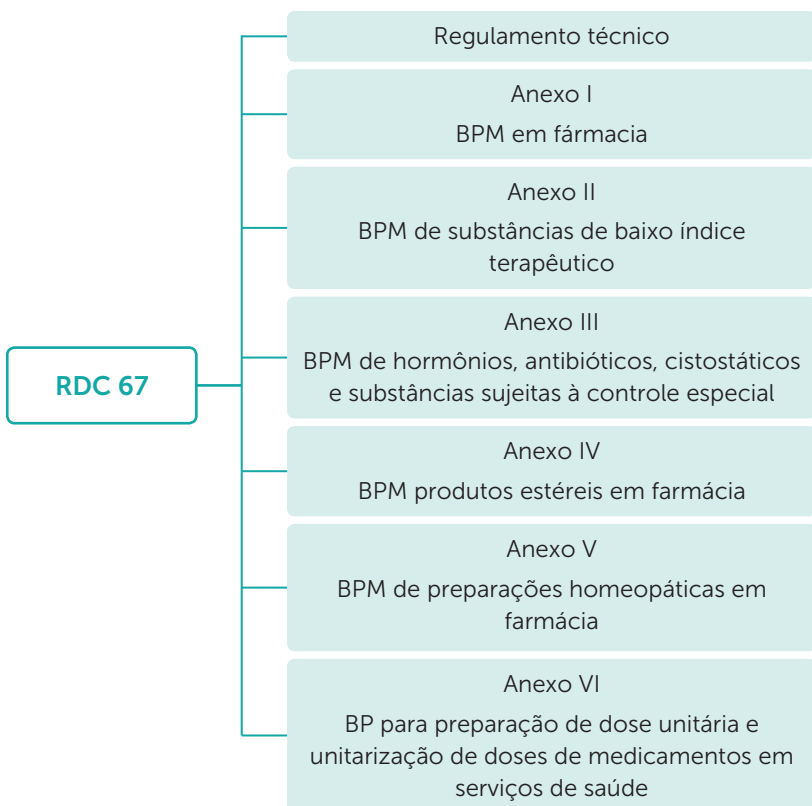
Outra característica é terceirização da produção, prevista nas BPF. Tanto a produção quanto as análises podem ser terceirizadas, sendo que as condições para terceirização devem estar previstas em contrato, sendo responsabilidade da empresa a avaliação da competência do contratado (pode ser acompanhada por auditorias), que deve ser capaz de cumprir os requisitos de Boas Práticas. A responsabilidade pela aprovação da análise e do produto para posterior liberação é responsabilidade da empresa contratante.

Determina ainda regras para a pesagem das matérias primas, produtos recolhidos e/ou devolvidos, reagentes e meios de cultura, padrões de referência, rotulagem, especificações de ensaio, incluindo os controles de qualidade de matérias primas, produtos intermediários, à granel e finalizados, controles dos processos, instruções de embalagem e registros de produção.

## Particularidades das Boas Práticas de Manipulação em Farmácias- BPMF (RDC nº 17)

As Boas Práticas, relacionadas às preparações magistrais e oficinais e regulamentadas pela RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007, abrangem todos os tipos de manipulação, exceto Nutrição Parenteral e Enteral e Soluções para Hemodiálise. Esse regulamento é dividido em um regulamento técnico geral e anexos por grupos de atividade, conforme descrito na figura a seguir:

Figura 4.2 | Grupos de atividades que podem ser desenvolvidas pela farmácia



Fonte: adaptada de ANVISA (2007).

As farmácias devem cumprir os requisitos descritos no Regulamento Técnico e ao anexo que for aplicável. O farmacêutico é o responsável pela manipulação, desde o processo de produção

até a dispensação para o cliente. Uma farmácia realiza a manipulação de produtos alopáticos, incluindo fitoterápicos, homeopantias e realiza a manipulação de antibióticos e outras substâncias sujeitas à controle especial, deve cumprir com os requisitos estabelecidos no Regulamento Técnico, Anexos I, III e V, ou seja, cada empresa cumprirá os requisitos aplicáveis ao processo escolhido na solicitação da autorização de funcionamento.

Quadro 4.1 | Tópicos abordados pela RDC 67/07

Tópicos abordados pela RDC 67/07		
Instalações	Equipamentos	Recursos Humanos
Aquisição	Controle de Qualidade	Armazenamento
Avaliação da prescrição	Manipulação	Fracionamento
Conservação	Transporte	Dispensação

Fonte: adaptada de RDC 67/07 (2007, p. 30).

### *Pontos principais das Boas Práticas de Manipulação*

#### 1 – Condições Gerais

Além dos documentos mínimos para funcionamento já citados no início da seção, a farmácia deve ainda manter disponível para o público os telefones do Conselho Regional de Farmácia, Vigilância Sanitária e Defesa do consumidor, além da identificação do farmacêutico e do farmacêutico substituto com os respectivos horários de assistência.

#### 2 – Documentos técnicos obrigatórios para farmácia:

A RDC 67 exige ainda alguns documentos técnicos obrigatórios, entre eles:

- Manual de Boas Práticas.
- Procedimentos operacionais para as atividades realizadas (atividades de manipulação, limpeza, compras, treinamentos, etc.).
- Organograma (organizacional e de pessoal) e descrição das responsabilidades e atribuições.



- Registros de treinamentos inicial e contínuo dos funcionários nas atividades que serão executadas, incluindo nas Boas Práticas com avaliação dos treinamentos.
- Documentos de manipulação (Ordem de manipulação, Ficha de pesagem).
- Registro de fórmulas.
- Documentação de controlados (Balanço de substâncias psicoativas – BSPO, Relatório Mensal de Receituário A e B2, SNGPC).
- Relatório das auditorias internas (auto inspeções).
- Comprovantes da qualificação de fornecedores (os fornecedores deverão ter aprovação inicial de contínua).
- Contratos (empresas de desinsetização, desratização e desinsetização, análises terceirizadas, etc.).
- Outros comprovantes (calibração de equipamentos, registros de controles do ambiente – temperatura e umidade dos laboratórios, temperatura da geladeira, verificação de balanças, laudos, controles de água, semiacabados, etc.)

### 3 – Análise da Prescrição

Os profissionais habilitados devem prescrever em receituário apropriado (próprio ou institucional) e deve conter a composição, forma farmacêutica, posologia, modo e tempo de utilização, lembrando que as prescrições de produtos de controle especial (Portaria 344 e RDC 20) devem obedecer às regras específicas de receituário e de prescrição. A análise do receituário deve ser feita antes do início da manipulação e em caso de problemas com o receituário, o prescritor deve ser contatado e as alterações poderão ser realizadas após a autorização expressa do profissional prescritor, lembrando que se o problema for em um receituário de controle especial, será necessário solicitar a troca do receituário, não podendo ser feita rasuras ou emendas nesses casos.

Quadro 4.2 | Itens que devem constar na prescrição e que devem ser avaliados na conferência inicial

Requisitos da prescrição	Itens analisados pelo farmacêutico na conferência inicial.
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deve ser legível e sem rasuras ou emendas.</li><li>• Deve conter a identificação do prescritor ou da instituição com endereço e seu número de identificação do conselho de classe.</li><li>• Nome e endereço do paciente (ou leito hospitalar).</li><li>• Identificação dos ativos (DCB ou DCI), dose/concentração, forma farmacêutica, quantidades e unidades.</li><li>• Posologia e modo de usar.</li><li>• Data e local de emissão.</li><li>• Assinatura e identificação do prescritor.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Concentração (dose por unidade e dose diária).</li><li>• Viabilidade técnica do preparo pela avaliação das características físico-químicas dos componentes e sua compatibilidade e estabilidade com a forma farmacêutica escolhida pelo prescritor.</li><li>• Possibilidade de interações químicas ou farmacológicas.</li></ul>

Fonte: elaborado pelo autor.



### Lembre-se

É proibida a prescrição de modo que obrigue o cliente a consumir em um estabelecimento farmacêutico específico, como a prescrição em códigos ou por nome fantasia (por exemplo: composto fitoterápico para emagrecimento), a propaganda de farmácias no receituário ou ainda receber comissionamento ou favores pela indicação.

## 4 – Manipulação

Todo o processo de manipulação deve ser documentado, incluindo os cálculos. Não esquecer de aplicar as correções necessárias (teor, equivalência sal-base, diluições). Arquivar os documentos da manipulação para apresentar à fiscalização quando necessário.

Os procedimentos e manuais devem garantir que todo o processo de manipulação é monitorado para garantir a qualidade, segurança e eficácia da preparação dispensada.

## 5 – Controle de Qualidade e Controle dos processos

A farmácia deve realizar as análises mínimas para garantir a qualidade dos produtos obtidos antes da liberação dos mesmos para produção, baseadas em farmacopeias ou literaturas científicas, ou ainda nas especificações do fabricante na falta dessas literaturas. É possível realizar análises em laboratórios terceirizados. Como a farmácia manipula formulas individualizadas, o controle do produto final é inviável para todas as formulações, sendo realizado por amostras.

## 6 – Condições especiais

A manipulação de produtos para uso hospitalar (ou estabelecimentos do mesmo tipo) é permitida desde que o produto não esteja disponível no mercado, ou ainda mediante prescrição, preparar produtos para diagnóstico ou para auxiliar na prática clínica, por exemplo: solução de lugol para diagnóstico ou solução de ácido tricloroacético para cauterizações em clínicas ginecológicas.

É permitido o fracionamento quando a matéria prima não estiver disponível no mercado para ajuste de doses ou forma farmacêutica.

Não é permitida a intercambialidade com medicamentos manipulados.



### Pesquise mais

Nessas páginas, você tem recebido uma visão geral sobre as Boas Práticas, muito longe de esgotar o assunto. Para detalhes é necessário consultar as resoluções aplicáveis citadas no decorrer do texto.

Para consultar as resoluções e suas alterações acesse os links, disponíveis em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28542>>; <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28030>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

## Sem medo de errar

Vamos voltar ao contexto de aprendizagem apresentado no início da seção, no qual estávamos avaliando a situação em que um farmacêutico, responsável pela Garantia de Qualidade de uma

empresa, recebe o questionamento de um fiscal da Vigilância Sanitária sobre a validação dos métodos adotados para o controle de qualidade. Essa situação foi proposta para demonstrar um tipo de questionamento que pode ser realizado na prática e para estimular sua busca dentro dos padrões estabelecidos pela RDC nº 17/2010, na justificativa que possa satisfazer nosso fiscal.

Como citado no texto, a validação é atividade essencial da indústria para garantir a qualidade do produto oferecido, mas o questionamento é se realmente é necessário ter a validação de todos os métodos analíticos utilizados. Quando o fiscal solicita os documentos de validação dos métodos analíticos, nosso farmacêutico não possui esses documentos. É possível justificar ou ele terá uma não conformidade em mãos para solucionar?

Realmente, o artigo 209 determina que os métodos analíticos de controle devem ser validados. É comum durante uma inspeção um fiscal solicitar determinado documento com base no artigo base. Nosso artigo possui um complemento, um parágrafo único, que determina que métodos analíticos compendiais (aqueles que são baseados nas farmacopeias aceitas como oficiais) não precisam ser validados, bastando demonstrar que são adequados às condições do laboratório. Nesse caso, é isso que nosso farmacêutico precisará demonstrar para o fiscal, através do levantamento das análises realizadas, demonstrar a correlação existente entre os produtos que serão analisados e os métodos compendiais adotados. Considerar que os compêndios nem sempre conseguem abranger todas as análises que serão realizadas, e que o fiscal pode questionar esses casos. Deve-se demonstrar ao fiscal que o método de análises adotado é capaz de controlar todas as variáveis da produção. Vale lembrar que nem todo método farmacopeico precisa ter essa avaliação de adequação, como para os testes básicos de rotina (secagem, pH, resíduo por incineração, etc.).

O ideal é que nosso farmacêutico, como ação para uma próxima fiscalização, passe a adotar antes de qualquer análise, a avaliação da adequação do método, e deixe essas avaliações documentadas como forma de comprovação.

### Análise farmacêutica da prescrição

#### Descrição da situação-problema

Durante muito tempo a manipulação de medicamentos foi realizada sem muitos controles. As farmácias trouxeram sua tradição de muitos anos, porém com o crescimento do número de farmácias e alguns acidentes com erros de manipulação, alguns graves, foi necessário regulamentar a atividade. Assim surgiram as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, uma versão em menor escala, adequada ao porte e à realidade das farmácias de manipulação, das atividades de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos já realizadas pela indústria há um bom tempo.

Na farmácia, o farmacêutico é o responsável pela manutenção do Sistema de Gestão da Qualidade (Garantia da Qualidade) em todas as etapas, desde as etapas de produção, incluindo algumas atividades diferenciadas, como análise da prescrição antes do envio para manipulação e dispensação ao cliente. Imagine que você é farmacêutico responsável por uma Farmácia com Manipulação, e está diante do seguinte receituário:

Clínica Bocasdepocus  
Rua dos bobos, nº0

João de Santo Cristo

FSA

Omeprazol\_\_\_\_\_15mg

Tomar 1 capsula via oral à noite

Fitoterático diurético tipo 2 - 60 cápsulas

Tomar 1 cápsula via oral 2x ao dia

Tomar por 1 mês e retornar à consulta

São Paulo Paulo, 24 de junho de 2018

Dr. Fulano de Tal  
CRM 0000

Vamos auxiliar nosso farmacêutico na resolução dessa situação. Com base nas Boas Práticas de Manipulação farmacêutica, você mandaria essa formulação para o laboratório? Alguma ação seria adequada para essa formulação?

### **Resolução da situação-problema**

Nosso farmacêutico da manipulação, em nossa situação-problema, está diante de uma prescrição de qualidade duvidosa, na qual o médico “Dr Fulano de Tal”, que trabalha na clínica Bocasdeporcus, prescreveu dois medicamentos. O primeiro, cápsulas de omeprazol, e o segundo, um composto fitoterápico diurético número 2. Como você já sabe, faz parte das Boas Práticas de Manipulação em Farmácias a análise farmacêutica da prescrição, atividade que deve ser realizada antes da manipulação. Nessa atividade, o farmacêutico avalia diversos pontos do receituário, desde o preenchimento com as informações corretas até a compatibilidade entre os componentes.

Com relação às incompatibilidades, a receita não tem o que ser avaliado, pois o omeprazol não está utilizado em associação e não sabemos quais os fitoterápicos que fazem parte do “composto 2”, também não temos a informação de outros medicamentos que o paciente utiliza.

Quanto à avaliação da prescrição, vamos comparar os itens que são obrigatórios constar no receituário com nossa prescrição:

- Deve ser legível e sem rasuras ou emendas – ok.
- Deve conter a identificação do prescritor ou da instituição com endereço e seu número de identificação do conselho de classe – não consta o endereço da clínica.
- Nome e endereço do paciente (ou leito hospitalar) – não consta o endereço do paciente.
- Identificação dos ativos (DCB ou DCI), dose/concentração, forma farmacêutica, quantidades e unidades – somente o omeprazol cumpre esse requisito.
- Posologia e modo de usar – ok
- Data e local de emissão – ok
- Assinatura e identificação do prescritor – ok

Quanto aos itens do receituário, alguns não estão de acordo. Para avaliar se isso pode inviabilizar a manipulação, é interessante avaliar cada caso:

- Não consta o endereço da clínica. É uma clínica conhecida, é possível encontrar esses dados no sistema. O prescritor que atende nessa clínica tem número de inscrição válido (é possível consultar essa informação dos conselhos de classe). Se as respostas para essas perguntas foram sim, é possível manipular, adicionando no receituário ou no cadastro do paciente essas informações.

- Não consta o endereço do paciente. Essa informação pode ser coletada na farmácia e adicionada ao cadastro do cliente.

- A segunda formulação, prescrita com o nome "fitoterápico diurético nº 2", não está prescrita em DCB ou DCI, não consta dosagem, impossibilitando a manipulação. Tem ainda outro agravante, pois a RDC nº 67 ainda complementa que é proibida a prescrição de modo que obrigue o cliente a consumir em um estabelecimento farmacêutico específico, como a prescrição em códigos ou por nome fantasia (por exemplo: composto fitoterápico para emagrecimento), a propaganda de farmácias no receituário ou ainda receber comissionamento ou favores pela indicação.

## Faça valer a pena

**1.** A garantia da qualidade abrange todas as medidas adotadas para garantir que os medicamentos estejam dentro de padrões de qualidade exigidos, desde o projeto do produto, envolvendo toda a infraestrutura e instalações, procedimentos até o produto final.

Assinale a alternativa que apresenta a correta atividade que deve ser assegurada pela Garantia da Qualidade:

- A Garantia de Qualidade deve assegurar que os medicamentos sejam planejados e elaborados do modo mais econômico para empresa, para viabilizar sua produção, podendo ser suprimida algumas etapas de controle para agilizar o processo, desde que se realize a análise final do produto.
- Não é necessário procedimento para autoinspeção ou auditoria interna quando a empresa decide realizar essa atividade com empresa terceirizada.
- Os desvios de qualidade devem ser relatados, investigados e registrados.

- d) É necessário conduzir uma avaliação de qualidade inicial antes de lançar o produto, após essa avaliação, ele é considerado seguro e pode ser comercializado por tempo indefinido.
- e) e) A descrição de cargos é desnecessária quando a empresa apresentar organograma funcional.

**2.** As Boas Práticas de Fabricação podem ser aplicadas a diversas áreas. Quando o assunto é medicamentos, temos duas resoluções principais, a RDC nº 17/2010, que trata das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, aplicável às indústrias e a RDC nº 67/2007, que trata das Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias.

Diversos pontos são comuns para as duas resoluções, visto que possuem a mesma origem nas Boas Práticas, porém alguns pontos são específicos para indústria e para manipulação. É uma atividade **exclusiva** das Boas Práticas de Manipulação.

- a) Aprovação dos fornecedores de insumos.
- b) Análise da prescrição.
- c) Validação da limpeza.
- d) Treinamento de funcionários.
- e) Calibração de equipamentos.

**3.** Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa, RDC nº 17/0210, a Fórmula Mestra ou Fórmula Padrão é um documento da indústria, que contém informações importantes para o preparo de um determinado produto. Elabora-se uma fórmula padrão para cada produto e tamanho de lote.

São informações contidas na Fórmula Mestre:

- a) Periodicidade da calibração dos equipamentos.
- b) Cargo e atribuições.
- c) Plano de validação.
- d) Declaração do rendimento esperado e os limites aceitáveis na produção.
- e) Referências para amostragem e análise.



## Seção 4.2

### Controle de Qualidade de Medicamentos e Alimentos

#### Diálogo aberto

Prezado aluno,

Como você já deve imaginar, para garantir a segurança e eficácia do tratamento medicamentoso, não basta somente a seleção correta do fármaco. O produto administrado ao paciente deve ter garantida sua integridade e o cumprimento aos requisitos da sua produção deve levar a uma resposta terapêutica favorável. Coloque-se no lugar de uma pessoa que vai comprar uma Ranitidina 150 mg, qual dose você espera que tenha em cada unidade do seu medicamento? 130 mg? 200 mg? Acredita que todas terão exatamente 150 mg? Se não, qual variação de dose, ao redor dos 150 mg é considerada aceitável? Esses questionamentos não são levantados pela maioria dos usuários de medicamentos e cabe, principalmente atores envolvidos com a fabricação dos medicamentos, a garantia de realmente aquilo que está sendo dispensado para o paciente, atenderá os requisitos esperados.

Para responder essas perguntas e diversas outras é que o controle de qualidade trabalha, criando especificações, validando a qualidade e controlando os produtos disponibilizados para o usuário. Garantir a eficácia e a segurança dos medicamentos e alimentos é indispensável para solucionar problemas de saúde e também é uma forma de contemplar as ações de vigilância sanitária.

Contemplando nosso contexto de aprendizagem para esta seção, retomamos a rotina de um farmacêutico que atua na Garantia da Qualidade de uma empresa. Uma das atividades do farmacêutico da garantia de qualidade são as auditorias ou autoinspeções, realizadas para constatar o cumprimento aos requisitos regulamentares e internos da empresa. Vamos nos colocar na situação desse farmacêutico que, durante a atividade de auditoria interna, solicita ao setor de controle de qualidade os resultados de um laudo, para constatar que o procedimento está

sendo adequadamente seguido. Durante as auditorias, é comum o auditor cruzar os resultados registros com as especificações, para compreender como o resultado é obtido e se está correto. Vamos auxiliar nosso farmacêutico na análise dos resultados a seguir:

## **Laudo 12345**

Analista: Fulano de Tal

Produto: Paracetamol – 500mg – comprimidos

Referência de análise: Farmacopeia Brasileira 5ª Edição.

Resultados:

**PESO MÉDIO** (% indicada  $\pm$  5%)

P1. 0,528	P2. 0,532	P3. 0,508	P4. 0,533	P5. 0,501
P6. 0,548	P7. 0,545	P8. 0,528	P9. 0,526	P10. 0,536
P11. 0,532	P12. 0,540	P13. 0,523	P14. 0,530	P15. 0,516
P16. 0,529	P17. 0,531	P18. 0,515	P19. 0,521	P20. 0,542

Especificação:

- No máximo 2 unidades com variações de peso superiores à  $\pm$  5% e nenhuma unidade com variação superior à  $\pm$  10%.

## **FRIABILIDADE**

Foram utilizados os 20 comprimidos, anteriormente analisados com peso médio, colocados no Friabilômetro por 5 minutos em uma rotação de +/- 25 rpm e o peso final foi de 10g.

- Especificação (Segundo a FB 5ª edição): ao final do teste não pode haver comprimidos quebrados, lascados ou esfarelados. É aceitável a perda igual ou inferior a 1,5%.

## **DESINTEGRAÇÃO**

Pesos dos comprimidos (em gramas) obtidos no laboratório de controle de qualidade:

Meio	Unidades testadas	Tempo de desintegração	Unidades desintegradas
Água a 37°C $\pm$ 1	6	30 min	6

Resultado: APROVADO

A partir das informações fornecidas no laudo e do conteúdo disponibilizado no material, auxilie nosso farmacêutico auditor a concluir se o resultado **aprovado** está de acordo. Se não, qual seria a ação sugerida?

Nesta seção, veremos os aspectos físico-químicos e microbiológicos do controle de qualidade de medicamentos e alimentos, partindo dos conceitos das análises principais para que você compreenda as diversas etapas que são realizadas para alcançar essa qualidade, como a identificação do ativo, caracterização dos componentes e da forma farmacêutica, análise de impurezas e contaminantes, doseamento, entre outras.

Estude o conteúdo da seção e utilize-os como base, junto com a análise do material complementar sugerido para compreender o tema proposto e sua importância na preservação da saúde. Bom estudo!

## Não pode faltar

Controle de Qualidade (CQ) é uma atividade fundamental para garantir a segurança e a eficácia dos produtos, assegurando a partir da utilização de técnicas físico-químicas, química analítica aplicada o cumprimento aos requisitos necessários. Geralmente o CQ atua junto com a garantia da qualidade nas validações e na elaboração de documentos e monitoramento dos processos. Após as análises, o CQ decide pela aprovação ou não, seja de um método ou um produto/insumo.

Controla também os processos tecnológicos produtivos, tanto de medicamentos como de alimentos e outros produtos de interesse à saúde. No caso de CQ de alimentos, controla a conservação do valor nutritivo dos alimentos e das características organolépticas e a adição de produtos não permitidos.

As empresas devem ter um laboratório de controle de qualidade independente da área produtiva, podendo algumas atividades serem terceirizadas.

Entre as atividades do controle de qualidade estão:

- Elaboração e atualização das especificações.
- Análises Físico-químicas e/ou microbiológicas de

insumos (matérias-primas, embalagens, água, etc) e produtos finalizados.

- Controle do processo (análises realizadas no decorrer do processo produtivo para monitoramento).
- Determinação da validade (*Shelf life*).
- Registros e validação de métodos de análise.
- Análise de reclamações de qualidade dos produtos e não conformidades.
- Acompanhamento do desenvolvimento de novos produtos.
- Desenvolvimento analítico de novos métodos.
- Análise ambiental.
- Qualificação de fornecedores.
- Testes de eficácia e estabilidade.
- Amostragem.
- Rastreabilidade.

#### *Conceitos:*

Métodos convencionais de análise: não necessitam de nenhum equipamento sofisticado, ou seja, utilizam vidraria e reagentes, e geralmente são utilizados em gravimetria e volumetria, p. ex. testes de identificação qualitativos.

Métodos instrumentais de análise: realizados com auxílio de equipamentos eletrônicos mais sofisticados, mais comuns para análises quantitativas ou para identificações de elementos em quantidades pequenas.

Amostra: uma porção limitada de determinado que representa o conjunto ou universo, selecionado de modo a possuir as características do conjunto.

Análito: composto dentro de uma amostra que é alvo da análise.

Especificidade: propriedade de um método analítico em medir o composto de interesse sem sofrer a interferência de outras substâncias presentes no produto.

Exatidão: mede a proximidade do resultado analítico com o resultado real previamente definido.

Precisão: a variação (dispersão) entre vários resultados obtidos

na análise de uma mesma amostra. Isto é, é o desvio padrão entre as várias medidas e a média.

Sensibilidade (Limite de detecção): a menor quantidade de uma amostra que se consegue medir sem erro.

Limite de Quantificação: a menor quantidade de analito na amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão.

Robustez (Solidez): a capacidade que um método de análise apresenta em resistir à pequenas variações de parâmetros (p. ex. pequenas variações entre as técnicas executadas por diferentes laboratórios, que não devem interferir no resultado apresentado).

Quadro 4.3 | Principais alterações monitoradas pelo Controle de Qualidade que podem ocorrer em medicamentos e alimentos

<b>Principais alterações que ocorrem em medicamentos</b>	<b>Principais alterações que ocorrem em alimentos</b>
<p>São alterações decorrentes, principalmente, de reações de oxidação, hidrólise, fotólise, degradação térmica, além de interações com os excipientes da formulação e com os materiais de acondicionamento. Entre os problemas mais comuns temos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Perda de efeito.</li><li>• Formação de produtos tóxicos.</li><li>• Separação de fases das emulsões (problemas no sistema emulsificante).</li><li>• Escurecimento ou descoloração.</li><li>• Falha na desagregação de comprimidos ou agregação dos pós.</li><li>• Alterações sensoriais.</li><li>• Contaminação por microrganismos.</li></ul>	<p>São alterações decorrentes de reações de escurecimento enzimático ou não, oxidação, hidrólise, desnaturação proteica, entre outros.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alterações na textura (amolecimento, endurecimento ou perda da solubilidade).</li><li>• Alterações no aroma (odor indesejável, rancidez, mudança de aroma característico).</li><li>• Escurecimento (enzimático ou não), descoloração.</li><li>• Alteração no valor nutricional.</li><li>• Formação de substâncias tóxicas.</li><li>• Contaminação por microrganismos.</li></ul>

Fonte: elaborado pelo autor.

São requisitos mínimos para o bom funcionamento de um laboratório de controle de qualidade.

- Área adequada, incluindo tamanho apropriado, piso e paredes de material facilmente higienizáveis.
- Instalações de segurança (capela, lava-olhos, duchas e extintores de incêndio).
- Equipamentos e instrumentos em quantidade suficiente para as análises realizadas.
- Plano de calibração periódica dos equipamentos.
- Procedimentos (metodologias) estabelecidos para as análises realizadas.
- EPIs.
- Treinamento dos funcionários.
- Bibliografia disponível.

Diversos métodos podem ser adotados para a realização das análises, em muitos casos, utilizam técnicas e equipamentos com avançada tecnologia, que para o porte de alguns laboratórios de QC (CQ de farmácias de manipulação por exemplo), tornam-se inadequados. Mas, para garantir a confiabilidade dos resultados, os laboratórios devem validar seus métodos de análise ou utilizar referências farmacopeicas aceitas, de acordo com as suas condições laboratoriais.

A Farmacopeia Brasileira 5ª edição é atualmente a referência nacional para especificações de análises, tanto físico-químicas como microbiológicas, sendo também aceitas como referências oficiais as: farmacopeias alemã, americana, argentina, britânica, europeia, francesa, Internacional (OMS), japonesa, mexicana e portuguesa, conforme a resolução da diretoria colegiada da Anvisa, RDC nº 37 de 06 de julho de 2009, que estabelece quais as farmacopeias são admitidas no Brasil como referência para o Controle de Qualidade de insumos e produtos farmacêuticos.



**Controle de Qualidade é o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam as normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade. (BRASIL, 2010, p. 41)**

Para alimentos, utiliza-se com frequência como referência as Normas Analíticas do Instituto Adolfo Lutz, e grande parte das análises é realizada para determinação da composição centesimal dos alimentos, análises que proporcionarão as informações nutricionais de rotulagem, além das análises para controle da qualidade do alimento.



### Refleta

Você costuma olhar as informações nutricionais nos rótulos dos alimentos que consome? Já havia pensado que uma série de análises foram realizadas para chegar àqueles valores? Você acredita que todas essas análises são realizadas ou existem empresas que utilizam rótulos "padronizados" pulando a fase das análises de composição centesimal?

Para ficar mais simples para você, será citada as análises uma única vez, descrevendo as particularidades para medicamento ou alimento quando necessários, pois as análises e os métodos utilizados são comuns na maioria dos casos, sendo a grande diferença entre eles o preparo das amostras.

### *Padrões de Referência*

Tanto a Farmacopeia Brasileira como outras autoridades farmacopeicas fornecem produtos que possuem características conhecidas para serem utilizados em ensaios denominados padrões de referência. Esses produtos propriedades comparadas com as substâncias que serão analisadas e alto grau de pureza e servem como referência para a análise como doseamento e impurezas. Entre os padrões encontramos as substâncias químicas de referência, produtos biológicos, extratos e pós-vegetais, radiofármacos, entre outros.



### Atenção

As substâncias químicas de referência da Farmacopeia Brasileira são disponibilizadas segundo orientação da Organização Mundial de Saúde e são oficiais e de uso obrigatório. É possível acessar por meio eletrônico a lista de substâncias químicas de referência da Farmacopeia Brasileira, acessando o link disponível em: <[https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=57&Itemid=56](https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=57&Itemid=56)>. Acesso em: 2 jul. 2018.

Quando não é possível encontrar substância de referência de uma fonte oficial é permitida a utilização de uma substância química caracterizada, que deve ter as características determinadas por ensaios e todos os registros da determinação devem estar documentados e arquivados.

### *Amostragem*

Assim como as demais atividades do controle de qualidade, a amostragem deve ser realizada por pessoa qualificada e a quantidade de amostra recolhida deve representar o lote, ou seja, lotes maiores requerem amostras maiores. Deve-se considerar que não existe um lote completamente homogêneo, portanto, a amostra deve ser coletada criteriosamente para representar a totalidade. Em alguns casos, como alimentos, a amostra deverá passar por processos de preparo para estarem adequadas para análise. A amostragem pode seguir especificações farmacopeicas, ou a norma ABNT NBR 5426:1985 (Plano de amostragem na inspeção por atributos, muitos lugares ainda adotam a regra do  $\sqrt{n+1}$ , na qual  $n$  é o tamanho do lote, para determinar a quantidade de embalagens que serão amostradas ou ainda o tamanho da amostra.

Podem ser realizadas amostragens em:

- Produtos finalizados.
- Matérias primas, embalagens ou outros componentes.
- Materiais em produção.

Entendemos como amostra uma ou mais unidades (comprimidos, gramas, caixas, etc) de um determinado produto de um mesmo lote, que deve ser selecionada de forma aleatória, e o tamanho da amostra dependerá do tamanho do lote (unidades contidas do mesmo lote).

Empresas maiores possuem um plano de amostragem previamente estabelecido já as farmácias com manipulação costumam utilizar a regra do  $\sqrt{n+1}$  e as farmacopeias para determinar o tamanho da amostra.

Para as amostras de alimentos, o preparo da amostra pode variar de acordo com a análise.

Após a coleta, que pode seguir o plano de amostragem, as amostras devem ser preparadas para a análise, por exemplo:



Amostras líquidas: devem ser evaporadas em banho-maria até consistência pastosa, para posteriormente serem adicionadas na estufa. Grande parte das análises posteriores serão realizadas com a amostra seca.

Amostras açucaradas: deve-se prepará-las com adição de areia ou asbesto para evitar a formação de crostas de caramelização.

Exemplo:

Para amostragem de comprimidos para realização da análise de peso médio, a FB5 recomenda a amostragem de 20 comprimidos. Supondo que o resultado obtido para o peso das 20 unidades seja: 105 mg, 100 mg, 109 mg, 98 mg, 90 mg, 110 mg, 108 mg, 115 mg, 102 mg, 106 mg, 98 mg, 99 mg, 104 mg, 100 mg, 105 mg, 97 mg, 94 mg, 99 mg, 100 mg, 114 mg.

$PesoMédio(PM) = \frac{\sum amostras}{n}$  na qual n = número de unidades amostradas

$$PM = \frac{2053}{20}$$

$$PM = 102,65mg$$

Comprimidos que possuem peso médio de 80 mg a 250 mg, podem variar  $\pm 7,5\%$  (Quadro 4.4).

Calculando essa variação em torno do PM, temos:

$$+7,5\% \text{ de } 102,65mg = 94,95mg$$

$$-7,5\% \text{ de } 102,65mg = 110,35mg$$

Ou seja, somente duas amostras (unidades fora) podem estar fora do intervalo 94,95 mg a 110,35 mg.

Temos na nossa amostragem 4 unidades fora (90 mg, 115 mg, 94 mg, 114 mg), portanto esse lote não foi aprovado.

Quadro 4.4 | Tamanho da amostra e limite de aceitação para análise de determinação de peso

Forma Farmacêutica	Quantidade amostrada	Peso médio	Limite variação	Unidades fora
Comprimidos	20 unidades	Até 80 mg	$\pm 10\%$	Máximo 2
		80 mg a 250 mg	$\pm 7,5\%$	
		Mais de 250 mg	$\pm 5\%$	
Drágeas	20 unidades	Até 25 mg	$\pm 15\%$	Máximo 5
		25 mg a 150 mg	$\pm 10\%$	
		150 mg a 300 mg	$\pm 7,5\%$	
		Mais de 300 mg	$\pm 5\%$	
Cápsulas (duras, moles, vaginais)	20 unidades	Até 300 mg	$\pm 10\%$	Máximo 2
		300 mg ou mais	$\pm 7,5\%$	
Supositórios e óvulos	20 unidades	Qualquer peso	$\pm 5\%$	Máximo 2
Pós de uso oral	20 unidades	Até 300 mg	$\pm 10\%$	Máximo 2
		300 mg ou mais	$\pm 7,5\%$	

Fonte: adaptado de Brasil (2010, p. 59 – 60).

Observação: as informações da tabela são utilizadas na metodologia para determinação de peso.

### *Algumas análises realizadas no Controle de Qualidade*

Os testes realizados no Controle de Qualidade podem ser qualitativos ou quantitativos e são úteis para detectar alterações, desvios de qualidade, problemas no processo ou armazenamento, degradação, adulteração, ou ainda são utilizados para desenvolvimento e estudos de estabilidade de novos produtos.

De modo geral, temos a análise das **propriedades organolépticas**, que avaliam se o aspecto geral, cor, odor e sabor estão conforme o especificado, **os ensaios de identificação** como solubilidade, ponto de fusão, identificação por espectrofotometria, cromatografia, reações colorimétricas, reações de precipitação, entre outras, que são análises complementares e auxiliam na detecção de contaminantes, trocas de produtos, presença de metais, etc. As

análises de pureza são úteis para detecção de contaminantes, são métodos quantitativos como perda por dessecação, umidade, cromatografia, espectrometria de massa, ensaios de metais tóxicos. Também são testes de pureza os ensaios de esterilidade e pirogenicidade. E um último e não menos importante, o grupo dos **ensaios de atividade**, que são métodos quantitativos (espectrofotometria, titulação, análises biológicas, etc.)

### 1. Características organolépticas

São as análises realizadas com bases nos sentidos, como aparência, cor, odor e sabor. São muito úteis para substâncias que possuem características particulares marcantes, como odores específicos (p. ex. Vitamina B2, Cânfora, Óleo de melaleuca, Lanolina), aparência e cor (p.ex. Vitamina B12, Metoxipsolareno, Cânfora), Sabor (mais aplicada na análise de alimentos).

Para essa análise, as amostras são espalhadas sobre um papel ou fundo branco, fazendo quando possível a comparação com um padrão, em local bem iluminado. As análises de odor só devem ser realizadas quando o produto em análise não é irritante ou tóxico.

### 2. Análises de identificação

Como o próprio nome diz, são testes úteis para se identificar componentes, qualitativas, utilizadas em conjunto com outros testes para estabelecer ou confirmar a identidade do produto, mas não fornecem informações sobre o grau de pureza. Podem ser realizadas por equipamentos mais avançados como espectroscopia infra-vermelho, porém alguns testes simples de identificação por colorimetria ou precipitação podem ser muito úteis, por exemplo para diferenciar moléculas base de seus sais.



## Assimile

Muitas análises de identificação são feitas por colorimetria ou precipitação. Utiliza-se, quando não especificado em monografia, tubos de ensaio de 15mm com 5mL da solução da amostra que se deseja examinar e 3 gotas de uma solução reagente. Deve-se examinar o conteúdo do tubo após 5 minutos de repouso, de cima para baixo.

Reagentes são substâncias utilizadas nos testes, reações, ensaios e doseamentos, puro ou em solução. Podem ser, por exemplo, uma solução indicadora (SI), indicadora em um solvente específico; uma

solução reagente (SR), reagente em determinado solvente; ou então uma solução volumétrica (SV), reagente de concentração conhecida para uso em análises quantitativas.

São análises de identificação:

a) Solubilidade

Pode ser realizada com diversos solventes, conforme descrito em monografia, na temperatura de 25 °C (a não ser que a especificação solicite outra temperatura, como "mais solúvel à quente). Quando não descrito na monografia, o solvente padrão é a água.

A farmacopeia determina a seguinte classificação para solubilidade:

Quadro 4.5 | Classificação da solubilidade segundo a FB5

Classificação da solubilidade	Quantidade de solvente
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10000 partes
Insolúvel ou Praticamente insolúvel	Mais de 10000 partes

Fonte: adaptado de Brasil (2010, p. 57).

Para realizar a análise, utiliza-se 1 g da amostra, na quantidade de solventes indicada na tabela (partes) em mL, por exemplo, se tenho 1 g de ativo que se solubiliza em menos de 1 mL de solvente, dizemos que a amostra é muito solúvel nesse solvente. Uma outra situação seria 1 g de uma amostra que solubilizou em 15 mL de solvente, dizemos então que a amostra é solúvel em determinado solvente.

b) Acidez e Alcalinidade (Determinação de pH)

Além de ser uma característica particular de muitos produtos, diversas matérias primas podem ter seu pH modificado em decorrência de degradação. Medidas de pH ainda são fundamentais em diversos produtos finais, que devem ter o pH adequado para manter a estabilidade do produto ou ainda para se adequarem ao pH fisiológico.

Para os testes em que o valor do pH é exato, pode-se utilizar o pHmetro. Algumas especificações pedem acidez ou alcalinidade, que deve ser executada como descrito a seguir:

São consideradas ácidas:

- As soluções que tornarem vermelho o papel de azul tornassol.
- Resultado amarelo da mistura de 1 mL de amostra + 1 gota de vermelho de fenol SI (pH 1,0 – 6,6).

São consideradas fracamente ácidas:

- As soluções que tornarem levemente vermelho o papel azul de tornassol.
- Resultado alaranjado da mistura de 1 mL de amostra + 1 gota de vermelho de metila SI (pH 4,0 – 6,6).

São consideradas fortemente ácidas:

- As soluções que tornarem azul o papel vermelho de congo.
- Resultado vermelho da mistura de 1 mL de amostra + 1 gota de alaranjado de metila SI (pH 1,0 – 4,0).

São consideradas neutras:

- As soluções que não modificam a coloração dos papéis azul e vermelho de tornassol.
- As soluções que apresentarem coloração em pH neutro em papel indicador universal (pH 7,0).
- Resultado verde da mistura de 1 mL de amostra + 1 gota de azul de bromotimol SI (pH 7,0).

São consideradas alcalinas:

- As soluções que tornarem azul o papel vermelho de tornassol.
- Resultado azul da mistura de 1 mL de amostra + 1 gota de azul de bromotimol SI (pH 7,6 – 13,0)

São consideradas fracamente alcalinas:

- As soluções que tornarem azul o papel vermelho de tornassol.
- Resultado rosa da mistura de 1 mL de amostra + 1 gota de vermelho de cresol SI (pH 7,6 – 8,8)

São consideradas fortemente alcalinas:

- Resultado azul da mistura de 1 mL de amostra + 1 gota de timolftaleína SI (pH 9,3 – 10,5)

- Resultado vermelho da mistura de 1 mL de amostra + 1 gota de fenolftaleína SI (pH 10 – 13)

#### c) Densidade

Propriedade física que relaciona à massa de uma substância pura em gramas e ao volume que ela ocupa em mL. Também é possível determinar a densidade de algumas misturas, o que torna a densidade uma análise útil para auxiliar na detecção de adulterações em determinado produto e também para avaliar a pureza de certas substâncias como o álcool, óleos vegetais e minerais.

Utiliza-se o picnômetro, densímetro de vidro, provetas e balanças calibradas para essa análise.

Relacionando o volume tomado na vidraria com o peso observado na balança. Não esquecer na pesagem de desconsiderar o peso da vidraria vazia.

Quando a análise for realizada por vidraria graduada, utiliza-se a seguinte fórmula para o cálculo da densidade de massa.

$$d(\text{rel}20^{\circ}\text{C}) = \frac{\text{massa(grama)}}{\text{volume(militros)}}$$

As monografias em diversos casos apresentam a especificação em densidade específica. Neste caso, corrigir o resultado obtido utilizando a expressão:

$$d(\text{esp}) = 0,9982 * d(\text{rel}20^{\circ}\text{C}) + 0,0012$$

\*Corresponde à densidade da água na temperatura que foi realizada a densidade relativa. A tabela com as densidades da água nas diversas temperaturas.

#### d) Análises de estado físico

**Faixa de fusão** é o intervalo de temperatura em que determinada amostra começa a se liquefazer. Considera-se o início da transformação em líquido como temperatura inicial da faixa de fusão e o desaparecimento de partículas sólidas como a temperatura final.

O **ponto de fusão** é a temperatura na qual a substância estará completamente fundida.

Também é possível realizar a análise do **ponto de congelamento**, que é a temperatura mais alta que um produto vai se solidificar. Quando uma substância é pura, o ponto de congelamento é igual ao ponto de fusão.

Já a temperatura que um líquido ferve é chamada de **ponto de ebulição** (Deve-se corrigir essa temperatura para a pressão de vapor 760mmHg).

#### e) Viscosidade

A viscosidade é a resistência de líquidos ao escoamento, ou seja, como as moléculas se deslocam sobre as moléculas vizinhas, resultado das forças de coesão entre elas. O aumento da energia cinética proporcionado pelo aumento da temperatura, diminui a força de coesão e conseqüentemente diminui a viscosidade, portanto, o controle da temperatura dessa análise é muito importante. Para determinação da viscosidade, avalia-se o tempo de escoamento do líquido, sendo a unidade de viscosidade o poise (relaciona a distância de escoamento com a massa e o tempo)

### 3. Análises Quantitativas

#### a) Incineração

Análise feita em altas temperaturas (acima 500 °C), com o objetivo de transformar toda matéria orgânica em gás carbônico e água, restando somente as cinzas, que representam o conteúdo inorgânico do composto analisado.

A cinza é composta por grandes quantidades de potássio, sódio, cálcio e magnésio, pequenas quantidades de alumínio, ferro, cobre, manganês e zinco e traços de argônio, iodo, flúor e outros elementos. Do conteúdo de cinzas obtidos, é possível realizar análises específicas para se determinar os compostos isolados.

Geralmente é realizada até peso constante, ou seja, até que duas pesagens seguidas apresentem no máximo 0,5 mg/g de diferença entre si, após 15 minutos de intervalo entre a pesagem da amostra.

#### b) Índice de refração

Análise que pode ser utilizada para identificação e pureza, é a relação entre a velocidade a luz no vácuo e sua velocidade através da substância que está sendo analisada. Na prática, as análises são feitas pela relação da velocidade da luz no ar e através da substância, corrigindo pela medição da água, que tem a refração conhecida a 20 °C.

#### c) Determinação de umidade e água.

É uma análise muito importante pois a água interfere na estabilidade, qualidade, processamento e armazenamento dos

produtos. Nos medicamentos, que em sua maioria são sólidos, a análise de água indica geralmente a má conservação das matérias primas. Já a água nos alimentos é importante para sua consistência, sabor e cor, apesar de também ser um meio para as reações químicas e para o crescimento de microrganismos. A água contida nos produtos pode estar livre ou ligada. A água livre pode ser eliminada por processos de secagem e desidratação, é a forma que propicia o crescimento de microrganismos e meio para as reações químicas e bioquímicas. Já a água ligada faz fortes ligações com as moléculas do produto, possui pouca mobilidade, portanto, é dificilmente eliminada por aquecimento, não reage facilmente com outros produtos e não permite o crescimento de microrganismos.

Deve-se considerar ao realizar essas análises, a separação incompleta da água do produto que está sendo analisado (por estar na forma ligada), a possibilidade de decomposição do produto com a temperatura e a presença de outros componentes voláteis no produto que podem ser evaporados com a água.

Os métodos utilizados para secagem são:

- Estufa: o mais utilizado, tem baixo custo e se baseia no aquecimento para eliminação da água livre. Para medicamentos, geralmente o tempo é menor, cerca de duas horas, para alimentos, esse tempo pode chegar a 18 horas, sendo realizada em temperaturas em torno de 105 °C. Deve-se ter cautela ao secar produtos que contêm açúcar para evitar as reações de caramelização que podem interferir na análise, especialmente quando estiver realizando análise de alimentos (ver cuidados como tratar a amostra no início da seção). A estufa com ar é mais eficiente que a normal por permitir temperaturas mais homogêneas nos diferentes pontos do equipamento.



### Exemplificando

Um técnico de laboratório, para realização da umidade em certo lote de bolacha água e sal, pulverizou a amostra e secou em estufa à 105 °C até peso constante. Obtendo os seguintes valores:

Amostra 1 = 4,72 g



Amostra 2 = 5,04 g

Amostra 3 = 4,92 g

Cápsula de porcelana vazia 1 = 53,43 g

Cápsula de porcelana vazia 2 = 54,31 g

Cápsula de porcelana vazia 3 = 54,30 g

Peso final após secagem

Amostra 1 + Cápsula 1 = 57,55 g

Amostra 2 + Cápsula 2 = 58,85 g

Amostra 3 + Cápsula 3 = 58,72 g

Para calcular a umidade, avaliamos o quanto foi perdido da amostra após a secagem e passamos para porcentagem. A análise é feita em triplicata, portanto é possível demonstrar o resultado final pela média e calcular o desvio padrão (precisão).

- Determinar o peso final da amostra, desconsiderando o peso da cápsula de porcelana.
- 1ª amostra:  $57,55 - 53,43 = 4,12$
- 2ª amostra:  $58,85 - 54,31 = 4,54$
- 3ª amostra:  $58,72 - 54,30 = 4,42$

A partir dos valores finais da amostra, é possível calcular a umidade a partir do peso perdido pela secagem, com regra de três simples.

Amostra	%
4,72	100
4,12	x

$$x = \frac{100 \times 4,12}{4,72}$$
$$x = 87,29\%$$

O valor obtido é o quanto representa a amostra, mas o que nos interessa é o quanto perdeu, portanto, o que resta para 100% que era o peso inicial.

**%Umidade = 100 - 87,29%** Para 1ª amostra

**%Umidade = 12,71%**

Ao se repetir para cada amostra os cálculos acima, temos:

**%Umidade = 9,92%** Para 2ª amostra

**%Umidade = 10,16%** Para 3ª amostra

Média: 10,93%

Uma alternativa para secagem de produtos termolábeis é a utilização de estufa à vácuo, que permite a secagem em temperaturas inferiores (cerca de 70 °C).

- Radiação Infravermelha: método que permite que o calor penetre a amostra, diminuindo o tempo de secagem. Os equipamentos para secagem por esse método já possuem uma balança conectada ao sistema, mostrando o resultado já por diferença de peso. A desvantagem desse método a realização de uma análise por vez.
- Dessecadores: método utilizado dentro de um recipiente dessecador uma substância que absorve a água. É muito lento, sendo um pouco mais eficiente no vácuo à 50 °C. Pouco utilizado.
- Karl Fisher: método químico, que utiliza um poderoso reagente dessecante (reagente de Karl Fisher, composto de iodo, dióxido de enxofre e piridina), feito por titulação. Enquanto houver água na amostra, o reagente fica amarelo canário, quando a coloração muda para amarelo-marrom, indica que a água do alimento foi eliminada. Aplica-se então um cálculo de correção, no qual a quantidade do reagente utilizado na titulação representa a quantidade de água que foi consumida na reação. É um método indicado para as análises que são inviáveis pelos métodos de aquecimento.

d) Doseamento e determinação de potência

Utilizadas para determinar a pureza de um produto,

*Outras análises de alimentos:*

a) Proteínas: o Método de Kjeldahl, que faz a determinação do nitrogênio total da amostra, é mais utilizado para determinação de proteínas em alimentos (apesar de quantificar o nitrogênio não-proteico).

A amostra é aquecida com ácido sulfúrico até digestão total (oxidação do carbono e do hidrogênio) e o nitrogênio é reduzido e transformado em sulfato de amônia. A amostra é neutralizada e destilada numa solução de ácido bórico, que promove a formação de ânions boratos, que, por sua vez, são titulados com uma solução ácida padronizada.

- b) Lipídeos: O método de escolha para análise de lipídeos é o Soxhlet, que se baseia na extração dos lipídeos da amostra pela adição de solventes orgânicos, utilizando a evaporação e condensação em um sistema fechado que permite que esse solvente passe diversas vezes pela amostra.



Saiba mais

Veja uma demonstração do método Kjeldahl em: <<https://www.youtube.com/watch?v=ix8dfE72dHM>>. Acesso em: 2 jul. 2018.

Veja uma demonstração do método de Soxhlet no link: <<https://www.youtube.com/watch?v=mLq35x0g46g&t=9s>>. Acesso em: 2 jul. 2018.

### *Outras análises gerais*

O quadro a seguir apresenta algumas análises utilizadas com frequência pelo controle de qualidade. Diversas outras análises estão disponíveis na farmacopeia Brasileira, como turbidez, polarografia, eletroforese, determinação osmolalidade, ensaios para gorduras e óleos, entre outros. Aprofunde seus conhecimentos e pesquise outras possibilidades.

Quadro 4.5 | Visão geral de algumas análises utilizadas em laboratório de controle de qualidade

Teste	Descrição
Dureza	Teste de resistência mecânica realizado em comprimidos, determina a resistência ao esmagamento. Utiliza-se dez comprimidos. Importante, pois o comprimido deve ser resistente o suficiente para desintegrar no local correto e não duro demais a ponto de ser eliminado inteiro pelas fezes.
Friabilidade	Resistência à abrasão, realizada em comprimidos não-revestidos. Também é considerado um teste de resistência mecânica, importante para avaliar a resistência a quedas ou fricção.

Teste	Descrição
Desintegração	<p>Teste que avalia o tempo de desintegração de comprimidos e cápsulas. Serve para qualquer tipo de comprimido ou de capsula, exceto os de liberação prolongada. Quando não especificado de modo diferente em monografia, o tempo de desintegração esperado é de 30 minutos para comprimidos não revestidos, revestidos com filme e cápsulas gelatinosas moles, 60 minutos para drágeas, 45 minutos para cápsulas gelatinosas duras.</p> <p>Para comprimidos ou cápsulas gastrorresistentes, a análise é realizada com um meio ácido, no qual nenhuma unidade pode desintegrar em 60 minutos e uma segunda etapa com a neutralização do meio, todas as unidades devem estar desintegradas em 45 minutos.</p> <p>Para comprimidos sublinguais, a desintegração deve ocorrer em 5 minutos, comprimidos solúveis e dispersíveis devem desintegrar em 5 minutos.</p>
Dissolução	<p>Utilizado para determinar a quantidade de substância ativa presente no meio de dissolução, para análise da porcentagem de ativo em comparação ao indicado no rótulo. Pode ser realizado por tomada única ou fracionada no tempo, no caso de comprimidos de liberação prolongada, conforme especificado nas monografias.</p>
Uniformidade de doses	<p>Análise utilizada para verificar o quanto as unidades individuais estão com a dose próxima ao indicado no rótulo. As monografias apresentam a variação permitida na dose. Pode ser avaliada pela variação de peso ou pela uniformidade de conteúdo realizada através do doseamento das doses unitárias.</p>
Contaminação por partículas	<p>Teste para injetáveis, avalia a presença de materiais insolúveis sub-visíveis ou visíveis, realizada por microscopia ou pelo método de bloqueio de luz com um equipamento contador de partículas.</p>
Teste de Gotejamento	<p>Determina a relação gotas/mL e a quantidade de ativo por gota.</p>

Teste	Descrição
Poder rotatório	Utilizada para identificar enantiômeros, principalmente quando as imagens especulares não possuem a mesma atividade. Importante forma de diferenciação, visto que as demais propriedades físico-químicas dos enantiômeros são semelhantes.
Espectrometria atômica	Utilizada para determinar elementos da tabela periódica, principalmente os metais, por meio da utilização de uma fonte de radiação, com comprimento de onda conhecido, que é absorvida pelo composto que está sendo analisado.  Também pode ser realizada pela análise da emissão atômica de um elemento presente na amostra entre outras técnicas disponíveis.
Espectrofotometria	As técnicas de espectrofotometria baseiam-se na absorção da energia eletromagnética pelas moléculas de uma amostra. Podendo ser realizada na faixa da luz ultravioleta, visível e infravermelho.
Cromatografia	- Camada delgada, papel e coluna = análise que consiste na separação dos componentes de uma mistura, por diferença de afinidade entre os solventes de uma fase móvel e a fase estacionária. - Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC) = também baseia-se na afinidade dos componentes de uma mistura pelas fases estacionário e móvel, utilizando equipamento de alta sensibilidade. - Cromatografia a gás = nessa técnica a fase móvel é um gás de arraste que move a substância a ser analisada pela fase estacionária (coluna).

Fonte: Brasil. (2010, p. 62 – 114).

### *Ensaio biológico:*

São as análises destinadas a avaliar a potência de preparações farmacêuticas, utilizando reagentes biológicos (microrganismos, animais, fluidos e órgãos isolados de animais, etc)

- Indicador biológico: é uma preparação que contém microrganismos específicos com resistência conhecida para estudos.

- Meia vida biológica: tempo em que metade da quantidade administrada é eliminada por via biológica.

Dentre os métodos e ensaios biológicos temos, por exemplo, a determinação de heparina, determinação de fatores de coagulação humana, amplificação de ácidos nucleicos, ensaios de pirogênios, endotoxinas bacterianas, toxicidade, ensaios microbiológicos de antibióticos (teste de eficácia antimicrobiana), testes imunobiológicos e testes de reatividade biológica *in vitro*.

Os ensaios microbiológicos são divididos em ensaios para produtos estéreis e não estéreis.

A contaminação microbiana pode levar à deterioração de produto com as mudanças físicas e químicas ocasionadas pelos microrganismos, além do risco de infecção para o usuário.

Como condições gerais para os produtos não estéreis, as técnicas devem ser assépticas tanto na amostragem como na execução dos procedimentos de análise, aplicando quando possível a filtração por membrana e o uso de capela de fluxo laminar.

As soluções e meios de cultura estão disponíveis na Farmacopeia Brasileira, bem como as técnicas de esterilização indicada para cada solução.

Dentre os testes microbiológicos temos a contagem do número total de microrganismos, utilizado para avaliar contaminação de medicamentos, cosméticos e alimentos. Observar durante os testes as particularidades no preparo das amostras. Após o preparo, a amostra é transferida para o meio de cultura adequado. Outra análise microbiológica muito utilizada é a pesquisa de microrganismos patogênicos. Nesse caso, os meios de cultura selecionados devem ser específicos para o tipo de microrganismo que está se pesquisando.

Já os produtos que devem ser estéreis (colírios, injetáveis), devem ser submetidos à testes específicos. Os cuidados com as técnicas assépticas devem ser mantidos, porém alguns requisitos passam a ser exigidos, como capela de fluxo laminar de classe II tipo A ou B2, dependendo do produto que está sendo analisado, sala limpa classe B – ISO 7.

Tabela 4.1 | Classes de limpeza do ar para salas e zonas limpas

Número de Classificação ISO	Limites máximos de concentração (partículas/m <sup>3</sup> de ar) para partículas iguais ou maiores que os tamanhos considerados						
	(N)	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Classe 1	10		2				
ISO Classe 2	100		24	10	4		
ISO Classe 3	1 000		237	102	35	8	
ISO Classe 4	10 000		2 370	1 020	352	83	
ISO Classe 5	100 000		23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Classe 6	1 000 000		237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Classe 7					352 000	83 200	2 930
ISO Classe 8					3 520 000	832 000	29 300
ISO Classe 9					35 200 000	8 320 000	293 000

Fonte: Brasil (2010, p. 331).



Pesquise mais

Apresentamos, nesta seção, os pontos gerais do controle de qualidade, para saber mais se aprofunde nos métodos descritos na Farmacopéia Brasileira, disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/pdf/volume1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf)>; <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/pdf/volume2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf)>, ou no guia de métodos gerais do Instituto Adolfo Lutz <[http://www.ial.sp.gov.br/resources/editorinplace/ial/2016\\_3\\_19/analisedealimentosial\\_2008.pdf?attach=true](http://www.ial.sp.gov.br/resources/editorinplace/ial/2016_3_19/analisedealimentosial_2008.pdf?attach=true)>. Acesso em: 2 jul. 2018.

## Sem medo de errar

Vamos voltar ao nosso contexto de aprendizagem, lembrando a situação-problema, na qual nosso farmacêutico da garantia da qualidade, está em atividade de auditoria e analisando o resultado “aprovado” de um laudo de análise.

O laudo apresentava alguns testes e especificações, vamos discutir individualmente cada um deles.

### PESO MÉDIO

P1. 0,528	P2. 0,532	P3. 0,508	P4. 0,533	P5. 0,501
P6. 0,548	P7. 0,545	P8. 0,528	P9. 0,526	P10. 0,536
P11. 0,532	P12. 0,540	P13. 0,523	P14. 0,530	P15. 0,516
P16. 0,529	P17. 0,531	P18. 0,515	P19. 0,521	P20. 0,542

Especificação:

- No máximo 2 unidades com variações de peso superiores à  $\pm 5\%$  e nenhuma unidade com variação superior à  $\pm 10\%$ .

Foram analisados 20 comprimidos, cujo peso médio = 0,5282g (528mg)

$$PM = \frac{\sum_{i=1}^n P_i}{n}$$

$$PM = \frac{0,528 + 0,532 + 0,508 + \dots + 0,521 + 0,542}{20}$$

$$PM = 0,528g$$

- Calculando a variação permitida de peso ( $\pm 5\%$  e  $\pm 10\%$ ) temos:

$$PM + 5\% = 0,554$$

$$PM - 5\% = 0,502$$

$$PM + 10\% = 0,581$$

$$PM - 10\% = 0,475$$

- Agora avaliar os pesos individuais pelas variações. Uma unidade está variando mais do que  $\pm 5\% = 1$  (P5)
- Nenhuma unidade está variando mais do que  $\pm 10\%$ .

Portando está aprovado na análise de peso médio.

## FRIABILIDADE

Foram utilizados os 20 comprimidos, anteriormente analisados com peso médio, colocados no Friabilômetro por 5 minutos em uma rotação de  $\pm 25$  rpm e o peso final foi de 10g.

- Especificação (Segundo a FB 5a edição): ao final do teste não pode haver comprimidos quebrados, lascados ou esfarelados. É aceitável a perda igual ou inferior a 1,5%.

Primeiro vamos calcular o peso total dos 20 comprimidos, somando todas as amostras temos: 10,564 g.

O peso final obtido foi de 10 g, ou seja, perdeu 0,564 g. Calcule a porcentagem de perda a partir do peso inicial adicionado ao equipamento.

**Peso**

**%**

$$x = \frac{0,564 \times 100}{10,564} = 5,34\%$$



10,564      100  
0,564      x

Em nosso “laudo de análise”, não temos a informação sobre comprimidos quebrados, lascados ou esfarelados em desacordo, portanto, podemos concluir que esse requisito estava de acordo.

Já com o cálculo da perda, podemos perceber que houve uma perda maior do que permite a especificação, sem ação ou justificativa. Nesse critério, nosso comprimido está reprovado.

## DESINTEGRAÇÃO

Pesos dos comprimidos (em gramas) obtidos no laboratório de controle de qualidade:

Meio	Unidades testadas	Tempo de desintegração	Unidades desintegradas
Água a 37°C ±1	6	30 min	6

Consultando a Farmacopéia Brasileira 5ª Edição, p. 64, podemos confirmar que o meio foi escolhido corretamente, bem como o número de unidades testadas. Ao final de 30 minutos, as unidades devem estar totalmente desintegradas.

Para esse requisito, a amostra está aprovada.

Como auditor da garantia da qualidade, o farmacêutico deve questionar o resultado “aprovado”, visto que o produto não atende o teste de friabilidade e não há no laudo nenhuma informação de ação quanto para o problema.

Como padrão de auditorias, o setor recebe no relatório de auditoria uma “não conformidade”, que deve ser tratada para evitar reincidências. Ações possíveis para esse problema seria adicionar uma conferência final das análises ou treinar os analistas, entre outras ações.

Na prática, se o produto já tivesse sido liberado para venda, poderia ser necessário ações de recall para recolhimento dos mesmos, além de notificação à farmacovigilância.

### Análise de alimentos

#### Descrição da situação-problema

Um farmacêutico decidiu abrir um pequeno laboratório para análises bromatológicas, pensando em fornecer um serviço de custo acessível, para que pequenas empresas que produzem alimentos, pudessem regularizar suas informações nutricionais. Para isso, precisa equipar seu laboratório com o mínimo necessário para realizar as análises de composição centesimal dos alimentos. Quais equipamentos você teria que adquirir e para que análises eles seriam úteis?

#### Resolução da situação-problema

Em nossa situação-problema, um farmacêutico decide fornecer serviços de análise de alimentos para determinação de composição centesimal dos alimentos e precisa escolher os equipamentos que serão utilizados para cada tipo de análise.

Não devemos esquecer que ele precisará ter a infraestrutura necessária para um laboratório, como tetos e paredes de fácil higienização, chuveiros de segurança, capela de exaustão de gases. Nesse caso, somente é citado que ele fará análises de composição centesimal dos alimentos, de forma que não será necessário prever estrutura para análises microbiológicas.

Na determinação da composição centesimal, é preciso analisar a quantidade de gorduras, carboidratos, proteínas, cinzas e umidades.

Para análise de umidade, uma estufa, se possível com circulação de ar, é suficiente para maioria das análises. Caso o farmacêutico possui renda para investir em um equipamento Karl Fisher pode já iniciar com a possibilidade de analisar produtos termolábeis ou ricos em óleos essenciais. Caso contrário, é possível limitar as análises para os produtos que podem ser aquecidos em estufa e investir posteriormente nesse equipamento.

É necessário um equipamento de soxhlet para análise das gorduras e um Kjeldahl para determinação de nitrogênios totais (proteínas). Outros métodos podem ser implementados, mas esses são os mais utilizados para composição centesimal.

Uma mufla é necessária para análise de cinzas, e não é necessário um equipamento específico para análise de carboidratos, que podem ser calculados a partir da diferença com a partir dos outros resultados.

Lembrando que os demais equipamentos de laboratório devem ser adquiridos, como bico de Bunsen, vidrarias, dessecador, entre outros.

## Faça valer a pena

**1.** Avalie os conceitos a seguir:

- A - Capacidade de um método determinar um analito na presença de outros componentes potencialmente semelhantes.
- B - Define a concordância com um parâmetro determinado, entre um valor médio e um valor real.
- C - Denominação dada à um método quando pequenas oscilações no modo de execução não interferem no resultado da análise.
- D - Expressa o grau de agrupamento dos resultados quando se determina uma série de medidas com alíquotas distintas da mesma amostra.
- E - Menor quantidade de analito na amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão.

- 1 - Exatidão.
- 2 - Precisão.
- 3 - Especificidade.
- 4 - Limite de quantificação.
- 5 - Robustez.

Correlacione os requisitos de uma validação de método analítico com sua respectiva definição e assinale a alternativa que possui a sequência correta.

- a) 1 – B, 2 – D, 3 – A, 4 – E, 5 – C.
- b) 1 – D, 2 – B, 3 – A, 4 – C, 5 – E.
- c) 1 – B, 2 – C, 3 – E, 4 – A, 5 – D.
- d) 1 – A, 2 – B, 3 – C, 4 – D, 5 – E.
- e) 1 – E, 2 – C, 3 – B, 4 – A, 5 – D.

**2.** Para análises de formas farmacêuticas semi-sólidas, um dos testes adotados no controle de qualidade é a determinação do peso. Avalie o resultado abaixo da análise de uma pomada de mucopolissacarídeo 5 mg/g, apresentado em bisnagas de 40 g.

Pesos dos conteúdos (em gramas) obtidos no laboratório de controle de qualidade:

P1. 41	P11. 41	P21. 39
P2. 39	P12. 40	P22. 41
P3. 39	P13. 39	P23. 42
P4. 37	P14. 42	P24. 41
P5. 41	P15. 42	P25. 40
P6. 40	P16. 40	P26. 42
P7. 35	P17. 41	P27. 43
P8. 39	P18. 41	P28. 39
P9. 38	P19. 40	P29. 40
P10. 40	P20. 39	P30. 40

Sabendo que a Farmacopeia Brasileira 5ª edição determina que em primeira análise, o **peso médio dos conteúdos** não deve ser inferior ao peso declarado e o **peso individual de nenhuma** das unidades testadas deve ser inferior à 90% do peso declarado (tabela 2, FB5, p. 60). Ainda segundo a FB5, o peso médio do conteúdo de 30 unidades não é inferior ao peso declarado, e o peso individual de **não mais que uma unidade** em 30 é inferior à porcentagem indicada (90%) em relação ao peso declarado.

Considerando as informações contidas na Farmacopeia Brasileira 5ª edição e os dados obtidos no laboratório de controle de qualidade apresentados, pergunta-se, respectivamente: qual o peso declarado do produto e qual o peso mínimo aceito em relação à porcentagem especificada fazem o produto estar aprovado?

- a) 5 mg/g; 36 g; não.
- b) 40 g; 90%; sim.
- c) 5 mg/g; 90%; não.
- d) 40 g; 36 g; sim.
- e) 38 g; 34 g; sim.

**3.** De acordo com os conceitos apresentados, avalie as afirmações a seguir:

- ( ) Fatores como as incompatibilidades físicas e químicas podem alterar a estabilidade de um medicamento e alimento e são monitoradas pelo Controle de Qualidade.

- ( ) A maioria dos métodos analíticos são comuns para alimentos e medicamentos, a grande diferença está no preparo da amostra.
- ( ) Na cromatografia a gás, temos uma fase móvel em forma de coluna cromatográfica.
- ( ) O Método de Kjeldahl é utilizado para a determinação do nitrogênio da amostra, sendo o método mais indicado por sua especificidade aos nitrogênios proteicos.
- ( ) As análises biológicas só são apropriadas nas fases de pesquisa clínica, em que a atividade de um produto é avaliada in vivo, geralmente em tecidos, órgãos isolados ou cobaias, para avaliar a atividade de um produto. .

Assinale (V) para as verdadeiras e (F) para as falsas e escolha a alternativa que apresenta a sequência correta de respostas:

- a) V, F, V, F, F.
- b) V, V, V, F, F.
- c) V, V, F, F, V.
- d) V, V, F, F, F.
- e) F, V, V, F, V.

## Seção 4.3

### Boas práticas de Fabricação e Manipulação de Alimentos

#### Diálogo aberto

Prezado aluno,

A garantia da qualidade é muito abrangente e pode ser aplicada em diversas áreas, entre elas a de alimentos. As Boas Práticas em alimentos são práticas organizacionais e de higiene aplicadas para garantir que o alimento produzido, seja industrialmente ou por manipulação em lanchonetes, restaurantes e afins, estejam com a qualidade e segurança necessária para o consumo. Abrange desde a seleção dos fornecedores, compras, recebimento, pré-preparo e preparo, embalagem, armazenamento e transporte, distribuição e exposição do produto ao consumidor.

Seguindo o proposto para o nosso contexto de aprendizagem, vamos continuar acompanhando o contexto de um farmacêutico que atua na Garantia da Qualidade, mas agora em uma empresa de alimentos. Durante suas atividades na empresa, o profissional farmacêutico foi chamado pelo responsável do setor de recebimento para auxiliar na decisão sobre a desqualificação de um lote de um produto da empresa, visto que, na amostragem, um pacote de carne embalado à vácuo apresenta coloração marrom e o funcionário do recebimento acredita estar "estragada". Sabendo que o reconhecimento do padrão de identidade e qualidade de cortes de carnes bovinas realizado visualmente é uma importante ferramenta para riscos sanitários, como você auxiliaria nosso farmacêutico a solucionar esse questionamento?

Nesta seção, veremos os pontos principais das Boas práticas de produção de alimentos, abordando alguns pontos sobre a manipulação dos mesmos, vamos abordar os fatores que afetam a produção dos alimentos e também os que afetam o armazenamento e transporte desses produtos, conhecimentos muito importantes para o profissional de saúde, pois impacta diretamente na saúde coletiva.

Para solucionar esse problema, você precisará utilizar seus conhecimentos já adquiridos associados aos conceitos apresentados nesta unidade. Dedique tempo aos estudos e se aprofunde no material complementar. Bom estudo!

## Não pode faltar

### *Boas Práticas em Alimentos*

Neste contexto, podem ser definidas como um conjunto de medidas implementadas pelas indústrias de alimentos com objetivo de garantir que os produtos alimentícios estejam de acordo com os critérios de qualidade definidos por normas que regulamentam o setor, ressaltando na segurança e qualidade que os alimentos devem conter.

A eficácia e a efetividade das Boas Práticas devem ser avaliadas por meio de inspeções, seja de produtos ou dos serviços na área de alimentos, inclusive bebidas, aditivos, embalagens ou outros materiais que entrem em contato com o alimento.

Todos os envolvidos devem ser treinados nas Boas Práticas e os registros devem ser mantidos.



### Assimile

**Higienização:** operação que compreende as etapas de limpeza e desinfecção.

**Desinfecção:** operação para diminuir a quantidade de microrganismos até um nível seguro, realizada por método físico e emprego de agentes químicos.

**Limpeza:** remoção de substâncias indesejáveis (minerais e ou orgânicas como terra, poeira, gordura e outras).

A implementação de um programa de controle de qualidade de alimentos proporciona:

- Vantagem competitiva.
- Segurança da empresa quanto à qualidade de seus processos.
- Segurança do consumidor quanto à procedência do produto adquirido.

São pontos obrigatórios para garantir as Boas Práticas de produção e manipulação de alimentos:

- Escolha dos produtos adequados (matérias primas ou ingredientes).
- Qualificação dos fornecedores (priorizando produtos certificados).
- Procedimentos de higiene.
- Infraestrutura adequada.
- Treinamento dos funcionários.

As empresas devem apresentar os procedimentos de Boas Práticas à autoridade sanitária responsável, além de tomar providências adequadas em caso de comprovação de dano ou risco à saúde (proibição de uso ou comercialização, modificação de procedimento, troca de equipamentos ou insumos, entre outros).

#### *Principais atribuições do Responsável Técnico*

- Elaborar e manter as Boas Práticas e os procedimentos aplicáveis, controlar e determinar o tempo de guarda de documentos.
- Compreender o Sistema de Análise de Perigos em Pontos Críticos de Controle ou APPCC (identificação, avaliação e controle de perigos de contaminação dos alimentos).
- Identificar, localizar e monitorar nos processos os pontos críticos de controle e deixar definido em procedimentos.
- Conhecer microbiologia e toxicologia alimentar.
- Conhecer as formas de destinação de produtos não-conformes.
- Determinar os requisitos para aprovação de matérias primas, insumos, produto semi-acabados e finalizados.
- Tratar as não conformidades.
- Supervisionar a fabricação ou produção.
- Determinar os métodos de controle de qualidade.

#### *Controle de qualidade de alimentos*

São duas, as características principais que devem ser observadas pelo controle de qualidade para obtenção de produtos seguros na produção de alimentos:

a) Segurança alimentar: considera os mínimos parâmetros e exigências para que o consumidor não esteja em risco ao consumir um alimento, determinadas pelas regulamentações em vigor.



Quadro 4.6 | Algumas regulamentações aplicáveis às Boas Prática em Alimentos.

Regulamentação	Descrição
RDC nº 275 de 21/10/2002	Regulamento Técnico de Procedimentos Operacionais Padrão aplicáveis à Estabelecimentos Produtores e/ou Industrializadores de Alimentos + Lista de Verificação das Boas Práticas de Fabricação para esses estabelecimentos.
Portaria SVS/MS nº 326, de 30 de julho de 1997	Determina requisitos gerais higiênico-sanitárias e de Boas Práticas de Fabricação para estabelecimentos produtores/industrializadores de alimentos (Baseada no Código Internacional de Práticas – Codex Alimentarius).
Portaria MS nº 1.428, de 26 de novembro de 1993	Regulamento que dispõe sobre a inspeção sanitária de alimentos e as diretrizes gerais para as Boas Práticas de Produção e Prestação de Serviços na área de alimentos (Foi a regulamentação Precursora dessa área).
Resolução - RDC nº 216, de 15 de setembro de 2004	Estabelece os procedimentos de Boas Práticas para serviços de alimentação, a fim de garantir as condições higiênico-sanitárias do alimento preparado. Aplica-se aos serviços de alimentação que realizam algumas das seguintes atividades: manipulação, preparação, fracionamento, armazenamento, distribuição, transporte, exposição à venda e entrega de alimentos preparados ao consumo.

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, disponíveis em: <<http://portal.anvisa.gov.br/alimentos/legislacao>>. Acesso em: 19 set. 2018.

- b) Padrões de qualidade na apresentação do produto: refere-se às características que interferem na decisão de compra. Considera o desejo do consumidor, incluindo as características visuais (embalagem) e sensoriais entre outras.

O intuito é oferecer ao consumidor alimentos de qualidade, para isso, os processos relacionados às boas práticas e as certificações devem ser aplicados e revisados sempre que necessário.



Uma forma de se saber a procedência de um produto é a presença de uma certificação, como o selo SIF (Serviço de Inspeção Federal), selo que identifica alimentos comestíveis de origem animal que são responsabilidade do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). São produtos de procedência conhecida, registrados e inspecionados pelo governo federal por meio do DIPOA (Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal).

Segundo a RDC nº 275 de 2002, os POPs (Procedimentos Operacionais Padrão), considerados obrigatórios para estabelecimentos produtores ou industrializados de alimentos, devem ser mantidos aprovados, com data e assinados pelo responsável:

- Higienização das instalações, equipamentos, móveis e utensílios.
- Controle da potabilidade da água.
- Higiene e saúde dos manipuladores.
- Manejo dos resíduos.
- Manutenção preventiva e calibração de equipamentos.
- Controle integrado de vetores e pragas urbanas.
- Seleção das matérias-primas, ingredientes e embalagens.
- Programa de recolhimento de alimentos

### *Rotulagem*

Os produtos embalados devem conter no rotulo:

- Identificação do produto (nome, lote, fabricação e validade) e ingredientes (em ordem decrescente de quantidade).
- Quantidade (volume ou peso).
- Origem (dados do fabricante, distribuidor e/ou importador).
- Condições de conservação.

Os produtos transferidos da embalagem original devem conter rótulo de identificação com nome, marca, lote, data de abertura e data de validade após aberto (considerar caso a caso, levando em conta as orientações do fabricante).

*Fatores que afetam a produção de alimentos de qualidade*

A contaminação é a maior preocupação quando se aborda a segurança e qualidade de um alimento, sendo, infelizmente, um dos maiores problemas encontrados. Considera-se contaminação a presença de qualquer material nos alimentos, sejam partículas, microrganismos ou outros, e pode ocorrer de três maneiras:

- a) Contaminação física: quando há presença de corpos estranhos aos alimentos como: pedras, madeira, cabelo, pregos, giletes, fragmentos de insetos, etc.
- b) Contaminação química: quando há presença de componentes químicos diferentes aos da composição do alimento. Também são classificadas como contaminantes químicos as toxinas produzidas por microrganismos. São exemplos de contaminantes químicos: inseticidas, detergentes, metais pesados, medicamentos, corantes e aditivos não autorizados entre outros.
- c) Contaminação biológica: quando há presença de microrganismos/organismos nos alimentos (exceto os adicionados intencionalmente como lactobacilos ou os próprios dos alimentos). São eles: bactérias, parasitas, vírus (hepatite), animais venenosos (moluscos, peixes, mexilhões), etc.

Nem todos os microrganismos são facilmente detectados nos alimentos, os deteriorantes são aqueles que estragam o alimento, modificando características sensoriais (aspecto, cor, odor e sabor), já os patogênicos podem causar doenças sem alterar a característica do alimento, sendo a maior preocupação.



**Refleta**

Como identificar uma contaminação alimentar? Quais os sintomas mais comuns? Geralmente os sintomas de contaminações alimentares aparecem entre 24 e 72, mas em alguns casos pode levar semanas para o aparecimento, sendo mais difícil nesses casos a detecção da origem. Os sintomas mais comuns são diarreia, dor de estômago, vômitos e cólicas.

Como garantir que essa contaminação é decorrente de um lugar específico? É possível prevenir e proteger a empresa de oportunistas?

## Fontes de contaminação

Denomina-se fonte de contaminação ou fonte contaminante o meio que transporta o material estranho ao alimento limpo. As principais fontes contaminantes dos alimentos são:

- Ar: esporos de microrganismos ou poeiras são transportados pelo ar do ambiente atingindo o alimento quando desprotegido.
- Animais e pragas: animais e pragas domésticas (ratos, baratas, etc.) nos locais de acondicionamento e preparado são fontes perigosas de contaminação.
- Instalações físicas: quando os materiais utilizados na infraestrutura física não são adequados, podem se tornar fonte de contaminação, além de dificultar a atividade dos manipuladores. Itens como revestimento, iluminação, escoamento de águas de dejetos, espaçamento entre os planos de trabalho, fluxo de produção, devem estar adequados à atividade realizada.
- Higienização nas instalações, equipamentos e utensílios. Esses itens podem ser fonte de contaminação se não houver a correta higienização; se o material utilizado for de forma inadequada, por exemplo, uso de materiais porosos como madeira, ou quando não há completa limpeza do local e utensílios, ou as instalações forem construídas e disponibilizadas de forma inadequada, dificultando a limpeza.
- Água: principal matéria-prima para os diversos processos de preparo e fabricação de alimentos. Quando não atender aos requisitos de qualidade pode se tornar fonte de contaminação intensa, por ser um meio muito favorável ao crescimento de microrganismos. Quanto mais água livre possui um alimento, maior a multiplicação de microrganismos.

Umidade relativa: a alta umidade do meio ambiente influencia na atividade de água nos alimentos e, conseqüentemente, favorecem a contaminação e a deterioração.

- Temperatura: pode acelerar ou retardar o processo de deterioração dos alimentos. Altas temperaturas também favorecem reações de oxidação e certas temperaturas podem ser adequadas ao crescimento de microrganismos.

Temperaturas de 5 °C a 60 °C favorecem o crescimento, já as mais baixas ou mais altas dificultam.

Outras características como nutrientes presentes no alimento, pH e tempo de exposição interferem no crescimento de microrganismos, por exemplo, alimentos ricos em nutrientes e carboidratos, em uma temperatura adequada são excelentes meios de cultura, as bactérias se multiplicam em geral de 20 em 20 minutos.

- Contaminação cruzada: quando a contaminação de um alimento é transmitida para outro através dos utensílios (faça, talheres, tábua de carne, etc.)

### *Fatores que afetam o transporte e armazenamento de alimentos de qualidade*

O transporte de alimentos pode ocorrer do produto in natura proveniente do produtor rural para centros de abastecimentos, de indústrias para distribuidores, de restaurantes para clientes, entre outros e a proteção contra contaminações estende-se das áreas de armazenamento até o transporte.

Para armazenamento e transporte, é necessária a identificação completa do produto, com a data de preparo e o prazo de validade deve estar presente, além de outras informações pertinentes como lote, condições especiais de armazenamento ou outras que sejam relevantes.

Quando o alimento necessita de temperatura especial de armazenamento e transporte, devem-se manter os registros do monitoramento ambiental. Os alimentos perecíveis devem ser transportados em caixas térmicas e as temperaturas de conservação indicadas pelos fabricantes devem ser obedecidas.

É importante que os locais de armazenamento e o transporte do alimento preparado até o local de consumo, estejam em condições adequadas para garantir sua integridade e qualidade higiênico-sanitária.

Além dos procedimentos obrigatórios de higiene para o preparo, instalações e utensílios, o meio de transporte de produtos alimentícios deve ser adequado, com cobertura para proteção da carga e higienizado, e medidas para garantir a ausência de vetores e pragas urbanas devem ser tomadas.

O transporte de alimentos não pode ocorrer com outros produtos que comprometam a qualidade do alimento. Não é permitido o

transporte junto com pessoas ou animais, com produtos tóxicos ou que liberem odores.

Os principais fatores de risco no transporte inadequado de alimentos são:

- Presença de objetos estranhos no veículo e/ou nas caixas de embalagens para o transporte.
- Tempo/temperatura inadequados à conservação do alimento.
- Transporte com produtos incompatíveis.
- Veículos em mau estado de conservação.
- Paletes e outros equipamentos em mau estado de conservação.

Os produtos devem ser armazenados em locais limpos, ventilados e livre de pragas, as prateleiras devem ser fáceis de limpar, lisas e resistentes. Deve-se evitar o uso de caixas ou paletes de madeira ou outro material que permita acúmulo ou entrada de sujeira. Dê preferência aos de plástico que são fáceis de lavar. Observar ainda:

- A adequação das condições de funcionamento de refrigerados ou câmaras climatizadas.
- Armazenar longe do chão e das paredes.
- Controle adequado de umidade e temperatura dos ambientes de armazenamento de produtos secos.
- Armazenar de acordo com o vencimento, deixando os produtos com validade menor à frente (PVPS – primeiro que vence, primeiro que sai).
- Separar por grupos durante o armazenamento, deixando os alimentos dispostos de forma organizada.
- Empilhamento máximo de cada tipo de produto, conforme orientação do fabricante.
- Presença de uma área segregada para os produtos impróprios (vencidos ou reprovados).
- Ajustar a temperatura de armazenamento de acordo com o produto que requer a menor temperatura.

### *Armazenamento no local de exposição*

Os alimentos preparados que ficam em exposição ao consumo, devem estar em local higienizados e com infraestrutura adequada. Ao se dispor de utensílios (pratos, talheres, copos), devem estar devidamente higienizados, sendo permitido o uso de utensílios descartáveis.

Quando os equipamentos mantêm a temperatura do alimento, devem ser monitorados e a temperatura registrada.

É importante lembrar que a conservação do alimento depende de diversos fatores, entre eles a quantidade de água livre nos alimentos (aquela que está disponível para reações químicas e crescimento de microrganismos), portanto as condições de armazenamento e conservação devem ser avaliadas para cada caso.

#### **Atenção**

Importante ressaltar que o "caixa" (área para recebimento de pagamento) dos serviços de alimentação devem ser segregados da área onde estão dispostos os alimentos e as pessoas que fazem o recebimento não podem participar dos processos de produção do alimento.

#### *Recebimento:*

No recebimento de um alimento, além dos itens comuns de inspeção do recebimento (identificação, lote, fabricação, validade), observar as condições de armazenamento (temperatura de conservação, integridade da embalagem), condições de higiene do veículo de transporte e do entregador.

Receber em local apropriado, coberto, iluminado e protegido de pragas.

#### **Pesquise mais**

Você pode se aprofundar nessas informações acessando o material *Manual de Boas Práticas de Manipulação de Alimentos*, editado pela COVISA – SP em 2016, através do link: <[http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/manual\\_alimentos\\_baixa\\_marco\\_16\\_join\\_1457552907.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/manual_alimentos_baixa_marco_16_join_1457552907.pdf)>. Acesso em: 10 de jul. 2018.

Outros materiais também são interessantes para complementar seus estudos, como:

*Codex alimentarius, textos básicos traduzidos* – OMS/OPAS, disponível em: <[https://acisat.pt/wp-content/uploads/2016/10/codex\\_alimentarius.pdf](https://acisat.pt/wp-content/uploads/2016/10/codex_alimentarius.pdf)>. Acesso em: 10 jul. 2018.

*Regulamento Técnico de Boas Práticas de Manipulação de Alimentos* (Portaria nº 2619 de 6 de dezembro de 2011), disponível em: <[http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/regulamento\\_bpma\\_1348854627.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/regulamento_bpma_1348854627.pdf)>. Acesso em: 10 jul. 2018.

## Sem medo de errar

Prezado aluno,

No início da seção, apresentamos a situação de um farmacêutico que atua na Garantia da Qualidade de uma empresa de alimentos e que, durante suas atividades, foi chamado pelo responsável do setor de recebimento para auxiliar na decisão sobre a desqualificação de um lote de carne embalado à vácuo de determinada empresa, por apresentar coloração marrom. Para recebimento, os funcionários utilizam análises sensoriais para auxiliar no reconhecimento do padrão de identidade. O funcionário foi treinado sobre a importância do reconhecimento dos padrões de identidade e qualidade de cortes de carnes bovinas, sabendo que as carnes resfriadas devem ter aspecto e coloração característicos, textura firme, ausência de manchas escuras ou acinzentadas, o odor deve ser característico (não pode estar desagradável) e a textura não deve ser pegajosa. Com base nessas características o funcionário pretende reprová-lo.

Para decidir sobre a devolução, o farmacêutico deve associar os seus conhecimentos sobre as Boas Práticas de Manipulação de alimentos, associadas a outros conceitos inerentes à sua formação, como a tecnologia de alimentos. O farmacêutico deve orientar o funcionário para realizar a abertura da embalagem. O principal pigmento responsável pela cor da carne é a mioglobina, uma estrutura que retém oxigênio (oximioglobulina) e é responsável pela cor vermelho-púrpura da carne fresca. A retirada do oxigênio durante o processo de embalagem à vácuo (desoxigenação) reduz a mioglobulina, que fica instável e oxida, formando a metamioglobina,



de cor marrom. Essa reação geralmente reversível, e, ao se abrir a embalagem e o oxigênio incorporar novamente na estrutura da carne, a coloração vermelha volta ao normal. Nesse caso, o alimento pode ser considerado adequado. Se a coloração não voltar, pode ser decorrente de desidratação, e se a coloração estiver esverdeada, pode ser característica de contaminação por microrganismos, estando ela imprópria para uso.

É importante ressaltar que as inspeções de recebimento e as não conformidades devem ser registradas e podem impactar na manutenção da aprovação do fornecedor.

## Avançando na prática

### Inspeção vigilância Sanitária

#### Descrição da situação-problema

Um farmacêutico especialista na área de alimentos, atua como fiscal da vigilância sanitária, e durante suas atividades, visitou determinado local, onde constatou as seguintes situações:

- Acúmulo de material sem utilidade na sala de armazenamento.
- Presença de grelhas e ralos abertos.
- Piso desnivelado.
- Funcionários sem uso de paramentação.
- Caçambas de lixo próximas à área de recebimento.
- Recebimento de produtos resfriados sem inspeção da temperatura de recebimento.
- Superlotação do refrigerador.
- Sobras de carne no moedor em temperatura ambiente.

Para relatar as não-conformidades, o farmacêutico pretende colocar o risco que essas situações podem proporcionar à qualidade do produto. Como você auxiliaria o fiscal a justificar essas irregularidades?

#### Resolução da situação-problema

Em nossa situação-problema, foi a apresentada a situação em que um fiscal encontra diversas irregularidades durante a inspeção,

e deseja redigir essas irregularidades, justificando o risco que elas estão proporcionando à qualidade do alimento preparado.

Já vimos que o foco principal da implementação das Boas Práticas de Manipulação de alimentos, é reduzir os focos de risco de contaminação e manter a qualidade dos alimentos preparados.

Vamos analisar cada irregularidade encontrada com o risco que ela pode proporcionar:

- Acúmulo de material sem utilidade na sala de armazenamento: pode abrigar pragas, acumular água e conseqüentemente ser foco de crescimento de pragas e microrganismos, dificultar a higienização e organização do lugar.
- Presença de grelhas e ralos abertos: Facilita o acesso de pragas como baratas, insetos e ratos.
- Piso desnivelado: além do risco de acidentes (queda), favorece acúmulo de água e sujeira, e proporciona local apropriado para crescimento de microrganismos.
- Funcionários sem uso de paramentação: aumenta o risco de acidentes, além de contaminações.
- Caçambas de lixo próximas à área de recebimento: risco de contaminação dos alimentos durante o recebimento.
- Recebimento de produtos resfriados sem inspeção da temperatura de recebimento: pode levar ao recebimento de produtos deteriorados, também não permite a confiança na validade determinada na embalagem.
- Superlotação do refrigerador: dificulta a circulação do ar frio pelo refrigerador levando a falhas na manutenção da temperatura de conservação. Pode acelerar a deterioração dos alimentos.
- Sobras de carne no moedor em temperatura ambiente: risco de contaminação cruzada da carne, que pode estar deteriorada no moedor.

Todas essas justificativas se enquadram nos requisitos das boas práticas de manutenção da qualidade durante a manipulação, armazenamento ou transporte dos alimentos.

## Faça valer a pena

**1.** É grande o risco de contaminação dos alimentos prontos para serem distribuídos e para prevenção os mesmos devem permanecer fora da “zona de perigo”, ou seja, em condições de armazenamento que dificulte o crescimento de microrganismos ou sua deterioração.

Para minimizar os riscos de contaminação, os alimentos devem ser armazenados em qual faixa de temperatura?

- a) Entre 5 °C e 15 °C.
- b) Abaixo de 5 °C e acima de 65 °C.
- c) Abaixo de 10 °C e acima de 40 °C.
- d) Entre 5 °C e acima de 65 °C.
- e) Sempre abaixo de 0 °C.

**2.** Os serviços de alimentação devem dispor de Manual de Boas Práticas, de acordo com a legislação vigente, e devem ser atualizado e todos os envolvidos devem conhecer seu conteúdo. Para isso, devem ser treinados no Manual e em todos os procedimentos elaborados para garantir as Boas Práticas.

O objetivo do manual de Boas Práticas é:

- a) Estabelecer os procedimentos higiênico-sanitários que devem ser adotados pelos serviços de alimentação.
- b) Estabelecer as instruções sequenciais para a realização de operações rotineiras de manipulação de alimentos.
- c) Estabelecer padrões microbiológicos e sanitários para alimentos.
- d) Identificar, avaliar e controlar perigos significativos para a inocuidade de alimentos.
- e) Descrever os procedimentos higiênico-sanitários realizados pelo estabelecimento.

**3.** Segundo a legislação sanitária, os serviços de alimentação devem dispor dos Procedimentos Operacionais Padronizados (POP).

Com relação a esse assunto é correto afirmar :

- a) Os serviços de alimentação devem implementar POP relacionados aos seguintes itens: higienização de instalações, equipamentos e

móveis; controle integrado de vetores e pragas urbanas; higienização do reservatório de água e higiene e saúde dos manipuladores.

- b) Esses documentos devem permanecer bem guardados, pois seu único objetivo é ser apresentado à autoridade sanitária, sempre que requerido.
- c) Os serviços de alimentação devem implementar POP relacionados aos seguintes itens: higiene das mãos dos manipuladores; higienização de equipamentos e utensílios; higienização de hortifrúti e controle integrado de vetores e pragas urbanas.
- d) Os POP são documentos nos quais constam unicamente das instruções sequenciais das operações de higiene ambiental consideradas de risco dentro de um serviço de alimentação.
- e) Os registros relacionados aos POP devem ser mantidos por período mínimo de 45 (quarenta e cinco) dias, contados a partir da data de preparação dos alimentos.

# Referências

- ARAÚJO, J. M. A. **Química de alimentos: teoria e prática**. 4. ed. Viçosa, MG: UFV, 2008.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 9000: Sistemas de Gestão da Qualidade: Fundamentos e Vocabulário**. Rio de Janeiro. 2015.
- BOLZAN, R.C. **Bromatologia**. – Frederico Westphalen, Rio Grande do Sul: Universidade Federal de Santa Maria, Colégio Agrícola Frederico Westphalen, 2013. Disponível em: [http://estudio01.proj.ufsm.br/cadernos/cafw/tecnico\\_agroindustria/bromatologia.pdf](http://estudio01.proj.ufsm.br/cadernos/cafw/tecnico_agroindustria/bromatologia.pdf), acesso em 02 jul. 2018.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução da Diretoria Colegiada. **RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007**. Brasília: Anvisa, 2007. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_67\\_2007\\_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_67_2007_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26)>. Acesso em: 24 jun. 2018.
- \_\_\_\_\_. **RDC nº 20 de 05 de maio de 2011**. Brasília: Anvisa, 2011. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/sngpc/Documentos2012/RDC%2020%202011.pdf>>. Acesso em: 18 set. 2018.
- \_\_\_\_\_. **RDC nº 17 de 16 de abril de 2010**. Brasília: Anvisa, 2010. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_17\\_2010\\_COMP.pdf/1e8179d5-77a5-436c-802c-cdf1e44a16d9](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_17_2010_COMP.pdf/1e8179d5-77a5-436c-802c-cdf1e44a16d9)>. Acesso em: 24 jun. 2018.
- \_\_\_\_\_. **RDC nº 275 de 21 de outubro de 2002**. Dispões sobre Regulamento Técnico de Procedimentos Operacionais Padrão aplicáveis à Estabelecimentos Produtores e/ou Industrializadores de Alimentos e Lista de Verificação das Boas Práticas de Fabricação para estes estabelecimentos, Brasília 2002. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_275\\_2002\\_COMP.pdf/fce9dac0-ae57-4de2-8cf9-e286a383f254](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_275_2002_COMP.pdf/fce9dac0-ae57-4de2-8cf9-e286a383f254)>. Acesso em: 10 jul. 2018.
- \_\_\_\_\_. **RDC nº 216 de 15 de setembro de 2004**. Este Regulamento estabelece os procedimentos de Boas Práticas para serviços de alimentação, a fim de garantir as condições higiênico-sanitárias do alimento preparado. Aplica-se aos serviços de alimentação que realizam algumas das seguintes atividades: manipulação, preparação, fracionamento, armazenamento, distribuição, transporte, exposição à venda e entrega de alimentos preparados ao consumo. Brasília 2004. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388704/RESOLU%25C3%2587%25C3%2583O-RDC%2BN%2B216%2BDE%2B15%2BDE%2BSETEMBRO%2BDE%2B2004.pdf/23701496-925d-4d4d-99aa-9d479b316c4b>>. Acesso em: 10 jul. 2018.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em: < [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344\\_12\\_05\\_1998\\_rep.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html)>. Acesso em: 18 set. 2018.
- \_\_\_\_\_. **Portaria nº 326 de 30 de julho de 1997**. Baseada no Código Internacional Recomendado de Práticas: Princípios Gerais de Higiene dos Alimentos CAC/VOL. A, Ed. 2 (1985), do Codex Alimentarius, e harmonizada no Mercosul, essa Portaria estabelece

os requisitos gerais sobre as condições higiênico-sanitárias e de Boas Práticas de Fabricação para estabelecimentos produtores/industrializadores de alimentos. Brasília 1997. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388704/Portaria%2BVS-MS%2BN.%2B326%2Bde%2B30%2Bde%2BJulho%2Bde%2B1997.pdf/87a1ab03-0650-4e67-9f31-59d8be3de167>>. Acesso em: 10 jul. 2018.

\_\_\_\_\_. **Portaria nº 1428 de 26 de novembro de 1993**. Dispõe, entre outras matérias, sobre as diretrizes gerais para o estabelecimento de Boas Práticas de Produção e Prestação de Serviços na área de alimentos. Brasília 1997. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388704/Portaria\\_MS\\_n\\_1428\\_de\\_26\\_de\\_novembro\\_de\\_1993.pdf/6ae6ce0f-82fe-4e28-b0e1-bf32c9a239e0](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388704/Portaria_MS_n_1428_de_26_de_novembro_de_1993.pdf/6ae6ce0f-82fe-4e28-b0e1-bf32c9a239e0)>. Acesso em: 10 jul. 2018.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. v. 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, Anvisa, 2010. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/pdf/volume1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf)>. Acesso em: 2 jul. 2018.

BRASIL-b. **Farmacopeia Brasileira**. v. 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, Anvisa, 2010. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/pdf/volume2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf)>. Acesso em: 2 jul. 2018.

BUSANELLO, C. et al. **Farmácia com Manipulação – Guia da Profissão Farmacêutica**. Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná, Curitiba: CRF-PR, 2007. Disponível em: <[www.crf-pr.org.br/uploads/revista/.../aZZf464JBFpB\\_j0DtYTkwQy0BI3URohA.pdf](http://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/.../aZZf464JBFpB_j0DtYTkwQy0BI3URohA.pdf)>. Acesso em: 24 jun. 2018.

CECCHI, H. M. **Fundamentos teóricos e práticos em análise de alimentos**. 2. ed. Campinas: UNICAMP, 2007.

DEUS, F. J. T.; SÁ, P. F. G. Evolução da normatização de boas práticas de fabricação (BPF) e o seu impacto na qualidade de medicamentos comercializados no Brasil. In: **Mostra de produção científica da pós-graduação lato sensu da PUC Goiás**, n. 6, 2011. Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/SAUDE/FERNANDO%20JUSTINO%20TORRES%20DE%20DEUS.pdf>>. Acesso em: 26 jun. 2018.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. Juiz de Fora: Ortofarma, 2000.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Métodos físico-químicos para análise de alimentos**. 4. ed. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2008. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rlct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewioyqyoqIHcAhXDgpAKHag8AQIQFggrMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ial.sp.gov.br%2Fial%2Fpublicacoes%2Flivros%2Fmetodos-fisico-quimicos-para-analise-de-alimentos&usq=AOvVaw3dF1UXtZkOtbP5hhV1Jy49>>. Acesso em: 2 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Higiene dos alimentos – Textos básicos**. Organização Pan-Americana da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Food and Agriculture Organization of the United Nations. Brasília: OPAS, 2006. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=286-codex-alimentarius-higiene-dos-alimentos-textos-basicos-6&category\\_slug=seguranca-alimentar-e-nutricao-997&Itemid=965](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=286-codex-alimentarius-higiene-dos-alimentos-textos-basicos-6&category_slug=seguranca-alimentar-e-nutricao-997&Itemid=965)>. Acesso em: 01 ago. 2018.

PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. COORDENAÇÃO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Manual de Boas Práticas de Manipulação de Alimentos**. Brasília: OPAS, 2006. Disponível em: <[http://www.mds.gov.br/webarquivos/publicacao/seguranca\\_alimentar/boaspraticasbancoalimentos.pdf](http://www.mds.gov.br/webarquivos/publicacao/seguranca_alimentar/boaspraticasbancoalimentos.pdf)>. Acesso em: 10 jul. 2018.

\_\_\_\_\_. **Estudo das irregularidades mais frequentes em estabelecimentos que comercializam alimentos na cidade de São Paulo**. Secretaria Municipal de Saúde: São Paulo, 2007. Disponível em: <[http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/estudo\\_frequencia\\_1443702322.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/estudo_frequencia_1443702322.pdf)>. Acesso em: 10 jul. 2018.

\_\_\_\_\_. **Portaria nº 2619, de 6 de dezembro de 2011**. Regulamento técnico de Boas Práticas de Manipulação de Alimentos: São Paulo, 2011. Disponível em: <[http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/regulamento\\_bpma\\_1348854627.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/regulamento_bpma_1348854627.pdf)>. Acesso em: 10 jul. 2018.





ISBN 978-85-522-1089-4



9 788552 210894 >