Brazilian Journal of

HEALTH AND PHARMACY

Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

Volume 2, Número 4, 2020.

CARTA EDITORIAL

A investigação científica se inicia como um quebra-cabeças cujo número de peças pode ser desconhecido, sendo baseado em uma ou mais perguntas, uma hipótese, uma explicação incompleta, um fato perturbador, um paradigma, enfim a partir do olhar observador do ser curioso por natureza. A busca do conhecimento é inerente ao ser humano e é assunto descrito e documentado por filósofos, cientistas e estudiosos desde os tempos antigos. Cito então Adlai Stevenson (1952): "Se valorizarmos a busca do conhecimento, devemos ter a liberdade de prosseguir nessa busca aonde quer que ela nos leve. "

Assim, temos a honra de apresentar aos nossos leitores farmacêuticos, profissionais da saúde, acadêmicos, o quarto e último número de 2020 da *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, contendo mais dois artigos com conhecimento e reflexões envolvendo a COVID-19, grande tema presente e de alta demanda por conhecimento idôneo. O número contempla também a avaliação da qualidade de produtos em farmácia de manipulação de uma localidade, investigação relevante para subsidiar o trabalho farmacêutico no setor, e ainda um trabalho que compilou normas que subsidiam a implantação dos serviços relacionados à atuação clínica do farmacêutico, sendo fonte de consulta necessária aos profissionais que atuam nessa área em expansão. Por fim, tivemos a honra de ter um artigo de avaliação da qualidade de antirretrovirais de co-autoria de nosso Conselheiro Federal, Professor Gerson Pianetti.

Mais uma vez em nome da equipe editorial, agradeço e parabenizo aos autores dos artigos aceitos e publicados aqui. Continuaremos nossa missão de propiciar, com todo o apoio e suporte do CRF/MG, a divulgação do conhecimento científico de qualidade para todos.

Atenciosamente

Andrea Grabe Guimarães
Editora Chefe

Brazilian Journal of
HEALTH AND PHARMACY

EQUIPE EDITORIAL

EDITOR CHEFE

Andrea Grabe Guimarães
Universidade Federal de Ouro Preto

COMITÊ EDITORIAL

André de Oliveira Baldoni
Universidade Federal de São João del-Rei

Andrea Grabe Guimarães
Universidade Federal de Ouro Preto

Carla Penido Serra
Universidade Federal de Ouro Preto

Farah Maria D. Chequer Baldoni
Universidade Federal de São João del-Rei

Mônica Cecília Santana Pereira
Assessora Acadêmica

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento
Universidade Federal de Ouro Preto

REVISORES

Alessandra Teixeira Vidal Diniz
Instituto Federal de Minas Gerais, Campus Congonhas, MG

Ana Carolina Moreira Souza
Universidade Estadual de Campinas
Fundação Educacional da Região dos Lagos/FERLAGOS – RJ

Ana Júlia Pereira Santinho Gomes
Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ)

André de Oliveira Baldoni
Universidade São João del-Rei (UFSJ)

Carla Penido Serra
Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Cristiani Lopes C. G. de Oliveira
Unversidade Federal do Ceará (UFC)

Edilson Martins Rodrigues Neto
Unicatólica de Quixadá

Dorothéa Schmidt França
Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes)

Flávia Dias Marques Marinho
Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Luciana Souza Guzzo Costa
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Marta Maria de França Fonteles
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Nádia Aléssio Velloso
Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

NoemiaLiège Maria da Cunha Bernardo
Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

Pollyanna Álvaro Spósito
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga

Tamires Guedes Caldeira
Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Tiago Marques dos Reis
Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL)

Valéria Barbosa Souza
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE MINAS GERAIS

DIRETORIA CRF/MG – GESTÃO 2020/2021

Júnia Célia de Medeiros
Presidente

Márcia Cristina de Oliveira Alfenas
Vice-presidente

Leandro Catarina Leal
Secretário-geral

Christian Francisco De Matos
Diretor Tesoureiro

SECRETARIA ADMINISTRATIVA

Maria Cláudia Moreira de Faria
Waltovânio Cordeiro de Vasconcelos

COMUNICAÇÃO E DESIGN

Amanda Coimbra
Héllen Torres
Pedro Godoy
Margarida Oliveira

Brazilian Journal of
HEALTH AND PHARMACY

SUMÁRIO

5
OS DILEMAS DO VALOR DA VIDA HUMANA DIANTE DO COLAPSO DO SISTEMA DE SAÚDE
Iuri Veloso Oliveira Figueiredo; Bernardo Gomes Barbosa Nogueira; Vanja Maria Veloso
https://doi.org/10.29327/226760.2.4-1

14
FITOTERÁPICOS CANDIDATOS A COMBATER SINTOMAS DA COVID-19 E SEUS POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO
Dante F. Oliveira; Anna Luísa R. de Godoy; Victor Cavalaro; Leonardo M. Bella; Carlos R. Oliveira
https://doi.org/10.29327/226760.2.4-2

24
AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DE CREMES LANETTE® PRODUZIDOS E COMERCIALIZADOS POR FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DE VISCONDE DO RIO BRANCO
Marciano Augusto da Silva Flaviano; Bruno de Andrade Pires; Geovane Elias Guidini Lima; Maurílio Martins Lopes; Renata Cristina de Almeida Bianchini Campos
https://doi.org/10.29327/226760.2.4-3

30
ARCABOUÇO LEGAL PARA IMPLANTAÇÃO E EXECUÇÃO DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS RELACIONADOS À FARMÁCIA CLÍNICA
Lorena Aguiar Soares; Lays Cássia Santos Duarte; Jéssica Octávia de Morais; Jordânia Ferreira Martins; Mariana Linhares Pereira; Cristina Sanches; André de Oliveira Baldoni
https://doi.org/10.29327/226760.2.4-4

42
QUANTIFICAÇÃO SIMULTÂNEA DE EFAVIRENZ, LAMIVUDINA E FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA EM COMPRIMIDOS DE DOSE FIXA COMBINADA POR CROMATOGRAFIA A LÍQUIDO DE ALTA EFICIÊNCIA
Paula C. R. Enéas, André L. O. Costa, Danielle E. R. Souza, Jessica C. Alvesa, Milena Magalhães, Sílvia L. Fialho, Isabela C. César, Gerson A. Pianetti
https://doi.org/10.29327/226760.2.4-5

Brazilian Journal of
HEALTH AND PHARMACY

Os dilemas do valor da vida humana diante do colapso do sistema de saúde

The dilemas of the value of human life facing the health system colapse

Iuri Veloso Oliveira Figueiredo[1]; Bernardo Gomes Barbosa Nogueira[2]; Vanja Maria Veloso[3] *

[1] Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil;

[2] Faculdade Milton Campos, Belo Horizonte, MG, Brasil;

[3] Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil.

***Autor correspondente:** Vanja Maria Veloso. ORCID: 0000-0002-0010-3304
Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Universitário, Morro do Cruzeiro. Ouro Preto, MG. CEP 35400-000
Telefone +55(31)996983469 E-mail: vanjaveloso@gmail.com

Recebido: 04/06/20; Aceito: 13/10/20

Citar: FIGUEIREDO, I.V.O; NOGUEIRA, B.G.B.; VELOSO, V.M. Os dilemas do valor da vida humana diante do colapso do sistema de saúde. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 4, p. 1-9, 2020. DOI: https://doi.org/10.29327/226760.2.4-1

RESUMO

Os profissionais de saúde estão sujeitos a se depararem com dilemas éticos e morais em seu cotidiano. Entretanto, em momentos de colapso do sistema de saúde, público e/ou privado, como o que ocorreu em algumas partes do mundo, provocado pela pandemia da *coronavirus disease* 2019 (COVID-19), esses dilemas tornam-se mais evidentes e mais difíceis de serem equacionados. Assim, objetiva-se, nesse estudo, fazer uma reflexão sobre os dilemas do valor da vida humana vivenciados por profissionais de saúde, principalmente em momentos que requerem tomadas de decisões rápidas e complexas. Para essa reflexão foi utilizada, como referencial teórico, a obra do filósofo Michael J. Sandel - "Justice: What's the Right Thing to Do?". Analisaram-se alguns critérios de tomada de decisão hipotéticos e reais de dilemas éticos e morais. Através da leitura da obra de Michael J. Sandel refletiu-se sobre o dilema do bonde desgovernado, bem como sobre a teoria utilitarista, traçando um paralelo com casos reais de conflitos éticos, como o "Conselho dos Deuses", de Seattle, instituído frente à escassez de tratamento a doentes renais crônicos; e a contemporânea crise sanitária ocasionada pela epidemia da COVID-19 que enfrenta o impasse, em um sistema de saúde em colapso, da necessidade de escolher quais pacientes tratar com os parcos recursos disponíveis, suscitando o questionamento sobre o valor da vida humana. Nesse cenário, a decisão sobre a prioridade de atendimento fica nas mãos dos profissionais de saúde, que além de terem que tomar difíceis resoluções, ao final, poderão ser responsabilizados por escolhas que foram determinadas previamente nas esferas política e econômica.

Palavras-chave: Ética, Moral, Valor da vida, COVID-19.

ABSTRACT

The health professionals are subject to face ethical and moral dilemmas in their daily lives. However, in times of collapse of the public and/or private health system, such as what occurred in some parts of the world, caused by the coronavirus disease pandemic 2019 (COVID-19), these dilemmas become more evident and harder to be equationed. Thus, it is objected in this study to raise a reflection about the dilemmas of the value of human life, lives by health professionals, especially in moments that require quick and complex decision making. For this reflection it was utilized, as a theoretical referential, the work of the philosopher Michael J. Sandel - "Justice: What's the Right Thing to Do?". Some decision -making criteria were analyzed in hypotheses of ethical and moral dilemmas. Through the reading of Michael J. Sandel's

work, the trolley problem was considered, as well as the utilitarian theory, tracing a parallel with real cases of ethical conflicts such as the "Panel of Gods" from Seattle, instituted in the face of treatment scarcity for chronic kidney patients as well as the contemporary sanitary crisis occasioned by the COVID-19 pandemics and the dilemma that is faced when, in a collapsing health system, it's necessary to choose which patients to treat with the sparse available resources, raising the questioning about the value of the human life. In this scenario, the decision about the priority of care will be in the hands of the health professionals who, besides having to make hard decisions, in the end, can be held responsible for choices that were determined previously in the political and economical spheres.

Keywords: Ethics, Moral, Life Value, COVID-19

INTRODUÇÃO

Os dilemas a respeito do valor da vida humana tornaram-se mais evidentes a partir do desenvolvimento das tecnologias que possibilitaram ampliar a expectativa de vida. Segundo Guimarães (2013, p.428), "os dilemas morais não são governados por 'leis naturais'. Cada caso é um caso a ser socialmente pactuado, politicamente arbitrado e judicialmente sancionado". Nesse sentido, em 1988, o Brasil teve o direito à vida positivado em sua Constituição Federal (BRASIL, 1988). O artigo 5º da Carta Magna preceitua o direito à vida, bem como os direitos à liberdade, à atividade econômica, entre outros, sendo que, se suprimido o direito à vida, suprime-se todos os demais em decorrência lógica.

Ainda segundo Guimarães (2013), é no Estado Democrático de Direito que a sociedade se organiza da melhor maneira para esse tipo de pactuação, de arbitragem e de sanção, embora o autor enfatize a necessidade de exercício ativo da cidadania para reivindicar medidas adequadas à proteção do coletivo. Caso isso não ocorra, Guimarães (2013, p.428) afirma que "as alternativas são a barbárie ou a 'mão invisível do mercado', que, em certo sentido, é a barbárie posta em outros termos".

Os dilemas éticos e morais fazem parte da rotina dos profissionais de saúde, que na maioria das vezes têm que tomar decisões rápidas e difíceis para salvar vidas ou diminuir danos à saúde individual ou coletiva. De acordo com Ferreira (2017), é bastante complexa a escolha das atitudes que são moralmente corretas, uma vez que perpassam por ordens diversas como cultural, religiosa, econômica, política e social. Diante dessa complexidade, o autor sugere que o desenvolvimento e a educação moral sejam facilitadores para obter uma consciência crítica e autônoma que propicie atitudes responsáveis.

Outro fator que se soma a toda essa complexidade é a existência de uma luta política e econômica entre as duas concepções de sistemas de saúde, a saber, público e privado. Entretanto, no Brasil, a Constituição Federal de 1988 (CF/88), prevê que ambas podem coexistir de maneira harmônica, podendo o sistema privado ser suplementar ou complementar ao público (BRASIL, 1988). Importante frisar o aspecto complementar do sistema privado, não sendo tais sistemas intercambiáveis, uma vez que a atenção primária, preventiva e coletiva exige um sistema universal, porém, nem sempre interessante do ponto de vista econômico e não lucrativo. Ou seja, a universalidade do sistema quando aplicada ao modelo privado, carece da força motriz deste: o lucro.

O sistema público, por não ter como finalidade o retorno financeiro, tem o condão de alcançar aqueles cuja condição econômica, social ou étnica se encontrariam desassistidos em um paradigma de saúde privada. A despeito disso, mesmo em termos de políticas públicas, muitas vezes opta-se pela exclusão destes menos favorecidos.

Este estudo justifica-se na medida em que os reflexos

das opções por esta ou aquela política sanitária e seus impactos sociais tornam-se mais evidentes e atuais, haja vista o debate sobre dilemas éticos e morais do valor da vida humana frente aos diversos interesses econômicos, políticos e sociais que a pandemia do novo coronavírus trouxe à baila. Tais reflexos se agravam diante de um sistema de saúde público e/ou privado, que eventualmente poderá se sobrecarregar ao ponto de entrar em falência.

Nesse contexto, o presente estudo tem por objetivo fazer uma reflexão sobre os dilemas do valor da vida humana vivenciados pelos profissionais de saúde, principalmente em momentos de colapso do sistema de saúde público e/ou privado. Para discutir esses aspectos, a obra "Justice: What's the Right Thing to Do? ", do filósofo Michael J. Sandel, foi utilizada como referencial teórico para enriquecer o debate.

MICHAEL J. SANDEL E OS DILEMAS MORAIS

O livro "Justice: What's the Right Thing to Do?", de Michael J. Sandel, é um estudo sobre a justiça não em uma mera acepção teórica, embora a obra seja dotada de forte alicerce teórico-filosófico, com o autor buscando levantar a reflexão sobre dilemas e hipóteses, alguns metafóricos e alegóricos, como o tradicional dilema do bonde; outros reais e concretos, como o caso dos pastores de ovelhas desarmados no Afeganistão, cujas vidas foram poupadas por uma equipe de *Navy Seals* atrás das linhas inimigas, com consequências desastrosas (SANDEL, 2015).

Ao longo da obra é fornecido um arcabouço de conceitos, correntes de pensamento e provocações sem, todavia, o autor sucumbir à tentação de criar definições últimas sobre moral, ou de ousar esgotar o conceito de justiça ou mesmo de "fazer a coisa certa" como sugere o título. Ao contrário, trata-se de um compilado capaz de propiciar ao leitor sua própria reflexão e construção de sua própria moral, deixando em aberto o real significado do que é "fazer a coisa certa".

O autor expõe a teoria utilitarista de Jeremy Bentham (SANDEL, 2015), segundo a qual deve-se buscar a felicidade realizando-se uma equação aritmética entre o prazer e a dor, de forma que o resultado seja um balanço positivo para o prazer ou para a felicidade. No entanto, Bentham é ferrenho crítico dos direitos naturais e acredita que o balanço positivo para a felicidade deve ser buscado mesmo que tal resultado se dê às expensas de muita dor e de direitos individuais.

A teoria utilitarista cria margem para a precificação ou para a quantificação do valor de uma vida e do sofrimento, bem como foi esboçado pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA), caso narrado na obra de Sandel, na qual a vida de idosos foi mensurada em valor inferior à de jovens, devido à crença do maior potencial destes de experimentarem felicidade ou de serem produtivos.

A criação de um tabelamento ou tarifação da vida é chocante quando observado através do prisma das conquistas modernas e pós-modernas dos direitos humanos e dos direitos fundamentais, como a concepção de que todas as vidas têm igual valor, porém existe sempre a possibilidade de depararmo-nos com situações de dilemas morais que reacendem a chama do debate.

Dessa forma, as teorias e dilemas descritos na referida obra de Sandel possuem paralelo com situações vivenciadas no Brasil e no mundo, que serão analisadas neste estudo. Dessa obra, extraiu-se a teoria utilitarista de Jeremy Bentham e do dilema do bonde desgovernado para traçar um paralelo com casos reais de conflitos éticos.

O Utilitarismo como dilema moral

O utilitarismo tem como precursor o filósofo e estudioso Jeremy Bentham, sendo sua premissa maximizar a utilidade, proporcionar maior felicidade e prazer a um número máximo de pessoas.

Sandel (2015) expõe a existência de reflexos sobre as concepções do utilitarismo em análise de custo-benefício adotada por empresas e governos para tomada de decisões. Toma como exemplo que ao deliberar sobre proibição do uso de cigarros, conforme o utilitarismo, um governo analisa se a proibição trará mais benefícios ou não (SANDEL, 2015). Na obra do referido autor, após análise do caso exemplificado, conclui-se que os benefícios do tabagismo incluem menos gastos com a saúde e previdência no longo prazo, pois já que as pessoas que fumam têm menor expectativa de vida, falecem mais cedo e oneram o sistema por menos tempo. Há também maior arrecadação para os cofres públicos devido à maior cobrança de impostos sobre a venda de cigarros, o que pode ser revertido em bem-estar para população em geral. Cumpre observar que, neste caso, o benefício obtido para a coletividade é fruto da expectativa de sofrimento e morte de alguns de seus membros, sendo tais mortes imprescindíveis ao bem comum, na perspectiva utilitária.

Sandel traz muitos exemplos, mas algo comum a todos eles é o valor monetário que é dado à vida humana, sendo essa quantificação determinante para a tomada de qualquer decisão. Se, sob a ótica de uma moral utilitarista, não importam a qualidade intrínseca do ato e os direitos individuais, abre-se a possibilidade, inclusive, de praticar-se tortura, sob pretexto de propiciar um bem coletivo. Como exemplo: tortura-se um terrorista para obter informação sobre um possível atentado e salvar milhares de vidas (SANDEL, 2015).

Um exemplo ainda mais extremo e sensível trazido é a compatibilidade entre o utilitarismo e o ato de jogar cristãos aos leões na Roma antiga para o prazer de milhares de romanos que lotavam o coliseu. Para Bentham, o que importa é a somatória do bem-estar da maioria, a intensidade e a longevidade do prazer. Mas, a partir daí, nasce um questionamento: quais prazeres seriam melhores, mais elevados e mais valiosos? Como determinar isso? Seria uma falha do utilitarismo de Bentham?

Um outro autor utilitarista, o filósofo inglês John Stuart Mill, sugere respostas para estas objeções, pois tentou humanizar o utilitarismo, apresentando como um prazer ruim aquele que não gera um bem-estar futuro para a sociedade como o de dar de comer aos leões os cristãos da Roma antiga. Neste sentido, Mill não só apresenta alguns prazeres como ruins, mas sugere que devam ser alterados (SANDEL, 2012).

Sandel demonstra, no entanto, que, mesmo o "reformado" utilitarismo de Mill está sujeito a objeções, principalmente por tratar o desrespeito aos direitos individuais como problemas da sociedade em geral, e não como algo injusto para com os que têm suas liberdades negadas.

O Dilema do Bonde

Suponha-se que um bonde desgovernado se desloca por um trilho, e em sua trajetória estão cinco trabalhadores desavisados, prestes a serem atropelados. Um observador está posicionado ao lado de uma alavanca capaz de desviar o bonde para uma rota alternativa, no entanto nessa nova rota encontra-se um único trabalhador solitário, alheio aos acontecimentos, que fatalmente morrerá se o bonde for desviado.

A metáfora do bonde, ou dilema do bonde, trazido por Sandel (2015), é uma forma efetiva de provocar a reflexão e introduzir o tema da valoração da vida humana, devido à fácil compreensão e visualização, bem como por oferecer uma ação aparentemente simples, acionar um interruptor ou alavanca para decidir se as vidas dos cinco trabalhadores no trajeto original valem mais que a de um operário que originalmente não se encontrava na mortífera rota. A simplicidade do dilema e sua contundência o torna passível de diversas variações e análises, incluindo variáveis ou presunções acerca de seus personagens.

Aplicando a visão utilitarista de Bentham ao dilema descontextualizando-o, a solução é simples e clara: sacrificar uma vida para salvar cinco produz um saldo positivo de quatro vidas com todo seu potencial de felicidade e contribuição para a coletividade. De uma perspectiva utilitarista, como justificar a preservação de uma vida quando o perecimento desta é instrumento para preservar outras cinco? Questão de simples aritmética, a vida do operário solitário seria um custo necessário e justificado (SANDEL, 2015).

O dilema constitui, no entanto, algo mais que uma simples alegoria, o problema do bonde se materializa de forma tangível no mundo material, porém nem sempre de forma tão óbvia quanto um trem desgovernado, e a ação de "mudar o sentido dos trilhos" dificilmente é tão simples quanto acionar um mecanismo de alavanca ou interruptor, pois os efeitos colaterais são difíceis de mensurar, ou até mesmo imprevisíveis, vez que sujeitos a um caos de outros fatores que incidem e interagem com a figurativa ação de desviar o bonde.

O bonde do mundo real pode ser, a exemplo, a escassez de recursos para políticas públicas, em que o controle dos trilhos está nas mãos do gestor. Entretanto, o modelo econômico determina previamente as opções disponíveis para a decisão do gestor. Pode-se citar como exemplo, a aprovação da Emenda Constitucional 95 em 15 de dezembro de 2016 pelo Congresso Brasileiro, que congelou por 20 anos os recursos destinados às despesas primárias, dentre elas a da saúde (BRASIL, 2016). Com recursos escassos, o gestor ainda terá que escolher dentre os vários programas de saúde, quais deles priorizar em detrimento de outros. Se vários programas têm impactos sérios na vida de pessoas, não será fácil escolher para onde puxar a alavanca.

Uma hipótese de materialização do dilema é a escassez de tratamento médico frente a uma alta demanda, seja por um pico repentino devido a circunstâncias extraordinárias, como uma epidemia de grande proporção, ou devido à baixa disponibilidade de determinado tratamento de vanguarda.

Os exercícios de reflexão de dilemas morais são muito mais que mera teorização inócua. São a preparação do campo teórico para a construção de solução para possíveis problemas reais que venham a ocorrer, em que uma decisão difícil deverá ser tomada.

A ocorrência de dilemas nas atividades de profissionais de diferentes áreas sempre foi uma constante, o que torna difícil as tomadas de decisões que não implicam em prejuízo, de natureza diversa, para o indivíduo ou para a coletividade. Nesse contexto, a busca por tomadas de decisões corretas e justas tem provocado inúmeras reflexões no campo da ética, da moral e da justiça.

O avanço científico possibilitou aumentar a expectativa de vida das pessoas, com qualidade. Problemas e doenças para as quais não havia tratamento viável ou efetivo e que, por este motivo, acabavam por equivaler a uma sentença de morte, passaram a ser tratáveis, propiciando esperança àqueles acometidos por tais enfermidades.

Porém, com o desenvolvimento tecnológico surgiram vários problemas éticos, sendo um dos primeiros relativo à possibilidade de tratar pacientes com falência renal utilizando a máquina de hemodiálise e o *shunt* arteriovenoso (BLAGG, 2006).

***Pannel of Gods* - O dilema da Hemodiálise em Seattle.**

Embora a hemodiálise tenha criado a possibilidade de sobrevivência de doentes crônicos com problemas renais sérios, surgiu um problema decorrente da escassa oferta e do elevado preço de tal tratamento. Como no início era um tratamento novo e pouco difundido, não estava acessível a todos e tampouco disponível em larga escala. Se havia mais doentes renais crônicos do que o sistema comportaria, eviden-

temente alguns dos enfermos seriam preteridos no tratamento (LOPES, 2014; SOROKIN, 2016).

Esse dilema ocorreu nos anos 1960 na cidade de Seattle, nos Estados Unidos, sendo que o *Seattle Artificial Kidney Center* foi pioneiro nesse tipo de tratamento e tinha capacidade para apenas nove leitos, o que não era suficiente para atender a todos os pacientes (BLAGG, 2006; LOPES, 2014).

Assim, fez-se necessário escolher entre uma vida e outra. Tal situação levou a questionamentos éticos e morais e infindáveis discussões quanto aos critérios a serem utilizados para decidir quem deveria morrer, quem deveria viver, como deveria ocorrer tal processo de decisão e a quem seria incumbida a tarefa de puxar a alavanca e direcionar o bonde.

A solução encontrada à época foi a criação de um comitê responsável por tomar a decisão, sendo composto por sete membros que idealmente teriam diferentes formações. Os membros do comitê permaneceriam resguardados pelo anonimato. Ocorre que, neste caso específico, os pacientes submetidos ao crivo do comitê possuíam quadros de saúde e possibilidades de tratamento muito similares, sendo, portanto, a escolha uma tarefa bastante complexa. A similaridade dos estados de saúde acabou por descartar a necessidade de critérios utilitaristas como possibilidade de sobrevivência do paciente (SILVA 2015).

Tamanha responsabilidade e outorga de poder de decisão sobre a vida e morte de outrem, deram a esse comitê a alcunha de "comitê dos deuses", que foi alvo de duras críticas pelos critérios adotados. Os critérios deste comitê levantavam questionamentos não apenas sobre a ética de se escolher quem vive e quem morre, mas também a respeito de outras questões como desigualdade social (SILVA, 2015).

Devido a similaridade de saúde dos pacientes, o comitê acabou por utilizar outros critérios não relacionados à possibilidade de sobrevivência, e sim aos de mérito social (sexo, idade, status conjugal, número de dependentes, escolaridade, ocupação, potencial futuro) (SILVA, 2015).

Tal discricionariedade acabou levando os membros do comitê a se decidirem por salvar as vidas daqueles com os quais tinham maior identificação, resultando na prevalência de membros da classe média dos subúrbios sendo agraciados com o novo tratamento. Dessa forma, a desigualdade social se mostrou não apenas uma questão econômica, mas também de saúde pública; uma vez que as classes menos favorecidas socialmente foram preteridas pelos membros do comitê, que quando dotados do poder de decisão sobre a vida e a morte, privilegiaram seus pares (SILVA, 2015).

O modelo econômico neoliberal, em suas bases, já estabelece quem terá mais facilidade de acesso aos equipamentos e procedimentos de saúde necessários, não provendo a igualdade social a todos os cidadãos no atendimento de suas demandas de saúde. No Brasil, e em países onde existem grandes desigualdades sociais e um sistema público de saúde subfinanciado, os dilemas vivenciados pelo comitê de Seattle reproduzem-se e fazem parte do cotidiano dos profissionais de saúde.

DILEMAS EM TEMPOS DE PANDEMIA

No final de 2019 surge o novo coronavírus, altamente infeccioso, que se alastrou pelo planeta, sendo caracterizada pela Organização Mundial de Saúde como pandemia. Uma das principais preocupações geradas é a sobrecarga aos sistemas de saúde devido à alta taxa de infectividade e propagação, fazendo com que subitamente haja demandas em intensidade extraordinária, levando a escassez e insuficiência de recursos (OMS, 2020).

A discussão sobre a valoração e utilidade das vidas torna-se mais atual e necessária quando uma epidemia global sobrecarrega os sistemas de saúde,

de tratamento para doentes renais crônicos havia se tornado um curioso objeto de estudo nas disciplinas de bioética, novamente descortina-se a necessidade de revisitar o tema (LOPES, 2014; SILVA 2015).

A sobrecarga do sistema de saúde italiano no primeiro trimestre de 2020, devido ao alto número de casos de COVID19 no país, levou a uma situação caótica devido a finitude de equipamentos e insumos para o tratamento de pacientes em estado grave e, dessa forma, diante da saturação da capacidade total do sistema, dever-se-ia tomar a decisão sobre a destinação dos recursos existentes (BARIFOUSE, 2020; WANG; LUCCA-SILVEIRA, 2020).

Diferente do caso de Seattle, no entanto, nem todos os pacientes têm a mesma chance de sobreviver e a mesma responsividade aos tratamentos existentes. Fatores como idade e a existência de comorbidades (doenças que predisponham o paciente a um quadro mais grave) influenciam drasticamente a possibilidade de evolução negativa do quadro dos indivíduos afetados pelo novo coronavírus. (CARNEIRO, 2020).

Surgem relatos de possível negativa de tratamento a indivíduos enquadrados em tais critérios etários e de saúde, chamado grupo de risco:

> *Vítimas de coronavírus na Itália terão acesso negado a tratamento intensivo caso tenham 80 anos ou mais ou sejam vítimas de graves problemas de saúde com necessidade de leito de UTI. É o que propõe um documento preparado por uma unidade de gerenciamento de crises em Turim, ao qual o jornal The Telegraph afirma ter tido acesso. Alguns pacientes que não receberem tratamento intensivo serão deixados para morrer, temem os médicos (CARNEIRO, 2020).*

Depreende-se a adoção de critério utilitarista para regrar a distribuição dos recursos de tratamento, escassos e necessários, para cuidados da nova doença. Se não há recursos para todos, foi adotado critério de fornecê-los àqueles com mais probabilidade de êxito do tratamento e ulterior sobrevivência (BARIFOUSE, 2020; WANG; LUCCA-SILVEIRA, 2020).

Evidente que os indivíduos fora do dito "grupo de risco" possuem maior potencial de contribuição à sociedade e maior expectativa de vida futura, no entanto a adoção de tais critérios deságua no clássico utilitarismo de Bentham ao desconsiderar e minimizar o sofrimento daqueles que serão preteridos na oferta de tratamento, por circunstâncias alheias ao seu controle, tornando-os, pela ótica utilitarista, indivíduos menos valiosos que os mais jovens e os desprovidos de comorbidades (SANDEL, 2015).

Superados os critérios de sobrevivência e expectativa de vida posterior, a experiência de Seattle nos demonstrou que é possível que o próximo critério seja o critério de classe social, ou o critério de valor social do indivíduo.

O próprio modelo neoliberal já faz essa escolha há muito, no entanto, fundado em uma distinção acerca das vidas que merecem viver e as que não, havendo um cálculo utilitarista que se sustenta na teoria de Bentham. De um lado é utilitarista, pois supõe decidir com base no maior número de pessoas felizes, no entanto, por outro lado, se afasta do utilitarismo por não considerar todos de maneira igual, pois há vidas que não contam. Assim, o modelo neoliberal adota um utilitarismo oligárquico e fundado na possibilidade de morte daqueles que não importam.

Estes critérios são absolutamente subjetivos e beiram a eugenia, portanto é preciso cautela para que não acabemos por reinstaurar um novo "Comitê dos Deuses", proposta totalmente incabível à luz do século XXI tanto quanto o era no século XX, ainda que tenha lá ocorrido (LOPES, 2014; SILVA 2015).

No Brasil, a pandemia é enfrentada por um Sistema de Saúde criado pela Constituição Federal de 1988 (BRASIL, 1988), que traz em sua essência um conceito amplo de saúde em que todos têm direito, conforme descrito no artigo 196:

> *A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.*

Nota-se a importância que os constituintes deram às políticas sociais e econômicas como base para o enfrentamento dos determinantes sociais de saúde. Este dispositivo tem suma importância por contrastar com uma realidade em que opta-se pela exclusão das classes e etnias menos favorecida. Trata-se de uma realidade na qual a aplicação de um viés utilitarista inevitavelmente será medido pela felicidade de uma determinada classe social, diminuindo ou reduzindo o valor atribuído aos indivíduos pertencentes às demais classes, em uma hipotética equação utilitarista.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A reflexão filosófica acerca do valor e da utilidade da vida, bem como os dilemas morais hipotéticos, como os descritos na obra de Sandel, são exercícios intelectuais importantes para ajudar a responder questões reais quando nos deparamos com situações em que a escassez de recursos no sistema de saúde, inerente à realidade, cria uma malfadada necessidade de escolha.

Os aprendizados de situações passadas, como a vivida em Seattle, dão sustentação para o enfrentamento de dilemas contemporâneos e emergentes como a atual pandemia da COVID-19 a qual vem associada à insuficiência de equipamentos no sistema de saúde.

No entanto, no caso de uma doença infecciosa de tamanha proporção surge ainda a possibilidade de precisar decidir-se por oferecer o tratamento a um profissional de saúde que venha a ser contaminado no exercício de suas funções, em detrimento de outros indivíduos acometidos.

Neste caso, a utilidade reflexa da sua condição de especialista, capaz de salvar ou ajudar a salvar algumas outras centenas de vidas, seria passível de privilegiá-lo na alocação dos escassos recursos, considerando uma equação de utilidade. Nota-se que, neste caso, o próprio paciente faz parte do arcabouço de recursos em escassez.

A pandemia do novo coronavírus vem ganhando proporção cada vez maior, tanto em números de infectados como de óbitos. É possível que essa realidade leve as pessoas a valorizar o papel do Estado na efetivação de um sistema de saúde, universal e com financiamento adequado, para que tenha a qualidade necessária.

Com o sistema de saúde em colapso, a decisão sobre quem priorizar ficará nas mãos dos profissionais de saúde que poderão passar por dilemas éticos e morais. Além de terem que tomar decisões difíceis, ao final, poderão ser responsabilizados por escolhas que foram determinadas previamente nas esferas política e econômica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLAGG, C.R. Belding Hibbard Scribner, the individual: a brief biography. J. Nephrol. 19(10):127- 31, 2006.

BARIFOUSE, R. Coronavírus: Médicos podem ter de fazer 'escolha de Sofia' por quem vai viver na Itália. Disponível em: < https://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/bbc/2020/03/13/coronavirus-medicos-podem-ter-de-fazer-escolha-de-sofia-por-quem-vai-viver-italia.htm > Acesso em: 07 abr. 2020.

BRASIL, Emenda Constitucional nº 95. Diário Oficial da União - Seção 1 - 16/12/2016, Página 2. Brasília, DF, 2016.

BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 1988.

CARNEIRO, G. Coronavírus: Na Itália, vítimas com mais de 80 anos serão deixadas para morrer, diz jornal. Disponível em: <

https://www.em.com.br/app/noticia/internacional/2020/03/17/interna_internacional,1129623/coronavirus-na-italia-vitimas-acima-de-80-anos-serao-deixadas-morrer.shtml > Acesso em: 07 abr. 2020.

FERREIRA F. O. Juízos morais dos profissionais de saúde: uma análise a partir de dilemas éticos relacionados ao valor da vida. Tese, pág 133, 2017.

GUIMARÃES R. Dilemas morais e práticas de saúde Rev. Saúde Pública, 47(2):425-429, 2013.

LOPES, J. A. Bioética – uma breve história: de Nuremberg (1947) a Belmont (1979). Rev. Med. Minas Gerais, 24(2): 253-264, 2014.

OMS (Organização Mundial da Saúde). OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus. Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6100:oms-declara-emergencia-de-saude-publica-de-importancia-internacional-em-relacao-a-novo-coronavirus&Itemid=812 Acesso em: 07 de abril de 2020.

SANDEL, M. J. Justiça: o que é fazer a coisa certa? 17 ed. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 2015.

SILVA, A. B. Bioética, governança e neocolonialismo – Brasília: FUNAG, 2015. Disponível em: http://funag.gov.br/biblioteca/download/1131-bioetica_governanca_e_neocolonialismo.pdf Acesso em: 07 de abril de 2020.

SOROKIN, P.; ACTIS, A.M.; OUTOMURO, D. Comités de ética asistencial: de los grandes dilemas a los nuevos desafios. Rev. Bioét. 24(1): 91-97, 2016.

WANG, D. W. L.; LUCCA-SILVEIRA, M. Como na Itália, falta de UTI nos fará escolher entre quem vive e quem morre. Disponível em:

https://www1.folha.uol.com.br/ilustrissima/2020/04/como-na-italia-falta-de-uti-nos-fara-escolher-entre-quem-vive-e-quem-morre.shtml > Acesso em: 10 de abril de 2020.

Brazilian Journal of
HEALTH AND PHARMACY

Fitoterápicos candidatos a combater sintomas da COVID-19 e seus possíveis mecanismos de ação

Phytotherapics candidates to combat symptoms of COVID-19 and its possible mechanisms of action

Dante F. Oliveira; Anna Luísa R. de Godoy; Victor Cavalaro; Leonardo M. Bella; Carlos R. Oliveira*

Universidade Anhembi Morumbi, Escola de Ciências da Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

***Autor correspondente:** Carlos Rocha Oliveira. ORCID: 0000-0001-8634-2850
Universidade Anhembi Morumbi, Faculdade de Medicina, Avenida Deputado Benedito Matarazzo 6070, São José dos Campos, SP, Brasil, 12230-002.
Telefone: +55 12 99733-7376
E-mail: carlos.oliveira@laureate.com.br; carlos@iooe.org.br

Recebido: 25/07/20; Aceito: 15/10/20

Citar: OLIVEIRA, D.F.; GODOY, A.L.R.; CAVALARO, V.; BELLA, L.M.; OLIVEIRA, C.R. Os derivados da *Cannabis sativa* têm potencial para limitar a severidade e a progressão da COVID-19? Uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 4, p. 10-19, 2020. DOI: https://doi.org/10.29327/226760.2.4-2

RESUMO

O sistema respiratório fornece oxigênio e promove a eliminação do dióxido de carbono para a manutenção dos tecidos e das reações metabólicas. O novo coronavírus (Sars-CoV 2) acomete principalmente o sistema respiratório e causa sintomas como: febre, tosse seca, fadiga muscular, produção de escarro, encurtamento da respiração, irritação na garganta, cefaleia, mialgia ou artralgia, calafrio, náusea ou vômito, congestão nasal, diarreia, hemoptise e congestão conjuntival. Apesar de ter causado muitas mortes no mundo, ainda não existe um tratamento eficaz para a doença. No entanto, outras alternativas estão sendo buscadas para tratar os sintomas causados pelo vírus. A revisão bibliográfica do presente estudo teve como objetivo identificar fitoterápicos com potencial para tratar e/ou aliviar os sintomas da COVID-19, assim como descrever seus possíveis mecanismos de ação. Foram selecionados sete gêneros de plantas utilizadas para condições que afetam o sistema respiratório: *Allium sativum* L.; *Echinacea angustifolia* D. C., *Echinacea purpurea* (L.) e *Echinacea pallida*; *Eucalyptus globulus* Labill. e *Eucalyptus citriodora*; *Glycyrrhiza glabra* L. e *Glycyrrhiza uralensis; Illicium verum* Hooker.; *Justicia pectoralis* Jacq.; *Mikania glomerata* Spreng. As propriedades das espécies abordadas demonstram que são plantas com potencial para utilização no tratamento de sintomas da COVID-19.

Palavras-chave: Sistema respiratório; Sintomas; Doença; Fitoterápicos; Tratamento.

ABSTRACT

The respiratory system supplies oxygen and promotes the elimination of carbon dioxide for the maintenance of tissues and metabolic reactions. The new coronavirus (Sars-CoV 2) mainly affects the respiratory system and causes symptoms such as: fever, dry cough, muscle fatigue, sputum production, shortness of breath, throat irritation, headache, myalgia or arthralgia, chills, nausea or vomiting , nasal congestion, diarrhea, hemoptysis and conjunctival congestion. Although it has caused many deaths worldwide, there is still no effective treatment for the disease. However, other alternatives are being sought to treat the symptoms caused by the virus. The literature review of the present study aimed to identify herbal medicines with the potential to treat and / or alleviate the symptoms of COVID-19, as well as to describe its possible mechanisms of action. Seven genera of plants used for conditions that affect the respiratory system were selected: *Allium sativum* L.; *Echinacea angustifolia* D. C., *Echinacea purpurea* (L.) e *Echinacea pallida*; *Eucalyptus globulus* Labill. e *Eucalyptus*

citriodora; *Glycyrrhiza glabra* L. e *Glycyrrhiza uralensis; Illicium verum* Hooker.; *Justicia pectoralis* Jacq.; *Mikania glomerata* Spreng. The properties of the species addressed demonstrate that they are plants with potential for use in the treatment of symptoms of COVID-19.

Keywords: Respiratory system; Symptoms; Disease; Phytotherapics; Treatment.

INTRODUÇÃO

O sistema respiratório é responsável por assegurar a concentração de oxigênio no sangue e por remover dióxido de carbono dos tecidos para que as necessidades metabólicas do corpo possam ser supridas (HADDAD; SHARMA, 2020). Esse sistema é dividido em duas partes. O trato aéreo superior é constituído pelo nariz externo, cavidades nasais, faringe, laringe e parte superior da traqueia. Já o trato aéreo inferior é formado pela traqueia, pulmões, pleura e tecido muscular. Cada um dos pulmões é constituído por brônquios, bronquíolos e alvéolos, e é no interior do alvéolo que ocorre a hematose (HADDAD, SHARMA, 2020).

O oxigênio entra no corpo pelo nariz. Em seguida, percorre a faringe, a laringe e a traqueia, cujas bifurcações originam os brônquios que se ramificam em bronquíolos. O oxigênio passa pelos bronquíolos e encontra os alvéolos. Durante a inspiração, o oxigênio entra nos alvéolos para ser transportado para corrente sanguínea. Enquanto isso, o dióxido de carbono é liberado nos alvéolos e eliminado pelos pulmões pelas veias durante a expiração. O sangue rico em oxigênio é enviado até o coração para ser bombeado para todo o corpo através da artéria aorta (HALL, GUYTON, 2017).

O sistema respiratório possui uma barreira mecânica que ajuda na proteção contra infecções, na filtração do ar e no transporte mucociliar (HADDAD, SHARMA, 2020). Mesmo com a barreira mecânica, o sistema respiratório pode sofrer agressão de agentes patogênicos causadores de doenças respiratórias devido ao contato com o meio externo.

Em 2006, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a Aliança Global Contra Doenças Respiratórias Crônicas (GARD) com o objetivo de melhorar a vida das pessoas afetadas por doenças respiratórias crônicas e agudas pelo agrupamento de conhecimentos de organizações, instituições e agências nacionais e internacionais.

De acordo com a GARD, as doenças respiratórias que mais causam mortes no mundo são a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, infecções agudas do trato respiratório inferior, tuberculose e câncer de pulmão. Além disso, existem outras doenças cuja carga para a saúde coletiva é grande, mas bem menos quantificada como transtornos respiratórios do sono, hipertensão pulmonar, doenças pulmonares ocupacionais e pneumonia.

Em 2019, na província Hubei localizada na China, surgiram casos de pneumonia de etiologia desconhecida. Após análises bioinformáticas, foi constatado que a pneumonia tinha sido ocasionada por um vírus responsável por causar doenças respiratórias em animais e humanos (GLASS et al., 2004) da linhagem Beta Coronavírus 2B da família *Coronaviridae*(WHO, 2020) e que apresentava proximidade de 96% a cepa de coronavírus tipo Sars-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave).

Devido ao crescente número de casos de pneumonia severa, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia do novo Coronavírus (Sars-CoV-2). De acordo com publicação da OMS, Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), lançada em fevereiro de 2020, os sintomas do novo Coronavírus não são específicos

e a doença pode variar de quadros assintomáticos a desenvolvimento de pneumonia severa e morte, porém, os sintomas mais comuns são: febre, tosse seca, fadiga muscular, produção de escarro, encurtamento da respiração, irritação na garganta, cefaleia, mialgia ou artralgia, calafrio, náusea ou vômito, congestão nasal, diarreia, hemoptise e congestão conjuntival. Apesar da capacidade da doença de causar sintomas no sistema respiratório, pode também desenvolver quadros relacionandos a outros órgãos e sistemas como sistema cardíaco, gastrointestinal, hepático, renal e neurológico, causando manifestações nos sentidos olfativo, gustativo, ocular, cutâneo e alterações no sistema imunológico.

A COVID-19 tem causado muitas mortes no mundo e por isso tem impulsionado muitos estudos para conter sua progressão. Na busca por um tratamento efetivo, a cloroquina e a hidroxicloroquina, medicamentos usados no tratamento de malária e de doenças reumáticas, se tornaram opções possíveis por apresentarem efeito antiviral promissor *in vitro*, no entanto não foram traduzidos em estudos *in vivo* significativos. Além disso, estudos que estavam em andamento foram interrompidos ou cancelados gerando mais incerteza sobre o uso desses medicamentos (HASHEM et. al, 2020).

Devido à dificuldade de encontrar um tratamento efetivo, outras alternativas estão sendo buscadas na tentativa de amenizar os sintomas e auxiliar no tratamento dos infectados. Uma alternativa de tratamento dos sintomas pode ser o uso dos medicamentos fitoterápicos que principalmente tenham compatibilidade com o sistema respiratório e que possuam efeitos anti-inflamatório e antiviral.

A fitoterapia acompanha as civilizações desde os primórdios e, em muitos casos, como único recurso disponível (AMOROSO, 2002). A partir da melhor compreensão das propriedades dos vegetais e do seu uso, houve avanço no desenvolvimento dos medicamentos utilizados na medicina contemporânea e cartesiana (BOTSARIS, MACHADO, 1999). Existem registros do uso de plantas medicinais na China (2838 - 2698 a.C.) quando o Imperador ShenNung catalogou 365 plantas medicinais e venenos vegetais incrementando o primeiro herbário conhecido. Na Índia, por volta de 1.500 a. C., o médico hindu Susruta já tinha conhecimento de 760 plantas medicinais (VALE, 2002). No Brasil, o uso terapêutico das plantas é baseado nas culturas indígenas, africanas e europeias (SANTOS et al., 2011).

O Ministério da Saúde brasileiro tem incentivado a incorporação de práticas complementares de cuidado no Sistema Único de Saúde (SUS) de forma eficaz e segura, entre elas, a implementação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (BRASIL, 2006a) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (BRASIL, 2006b), e posteriormente, a Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2009).

Baseado no Memento Fitoterápico (2016) e Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2018), esse estudo buscou encontrar fitoterápicos que pudessem auxiliar no tratamentoe alívio dos sintomas da COVID-19 e descrever, sempre que possível, seus mecanismos de ação. Foram selecionados sete gêneros de plantas que são utilizadas na medicina popular para condições que afetam o sistema respiratório: *Allium sativum* L.; *Echinacea angustifolia* D. C., *Echinacea purpurea* (L.) e *Echinacea pallida*; *Eucalyptus globulus* Labill. e *Eucalyptus citriodora*; *Glycyrrhiza glabra* L. e *Glycyrrhiz auralensis; Illicium verum* Hooker.; *Justicia pectoralis* Jacq.; *Mikania glomerata* Spreng. As indicações dos fitoterápicos variam entre anti-inflamatória, antiespasmódica, antisséptica, antitussígena, antiviral, broncodilatadora, imunoestimulante, imunomoduladora e atuam em algumas das doenças respiratórias crônicas mais comuns, combatendo infecções como Influenza tipo A e B, Vírus

Sincicial Respiratório (VSR) e atuando em casos de asma e bronquite.

METODOLOGIA

A busca foi feita por extração de dados: *MEDLINE*, *WEB OF SCIENCE*, *SCIELO*, Biblioteca *COCHRANE* por artigos sintetizados a partir dessas palavras [plant OR phytomed OR extract OR herbal OR medicinal (OR specific name plants)], demilitada a human OR clinicaltrial OR randomized controlled trial OR review e à língua inglesa. Os critérios de inclusão foram: estudos randomizados, comparativos e duplo-cegos.

RESULTADOS

Baseado no Memento Fitoterápico e no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, sete plantas foram selecionadas por atuarem em quadros inflamatórios respiratórios e por combater atividade viral o que pode ser uma forma de tratamento dos sintomas da COVID-19. Os principais efeitos observados estão descritos na Quadro 1.

Quadro 1: Principais efeitos observados para os fitoterápicos que atuam em quadros inflamatórios respiratórios.

Fitoterápico/Vegetal	Princípio ativo	Ação
*Allium sativum*L.	Alicina, cistéina.	Anti-inflamatória (SÁNCHEZ-SÁNCHEZ et al, 2020), antiviral (BRADLEY, 1992; ALONSO, 2007) e imunoestimulante (ESFANDIARI et al., 2013.
Echinacea angustifolia (DC). Hell, *Echinacea purpurea*(L.) Moench., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. (Equinácea)	Ácido chicórico, ácido caftárico, alcamidas, equinaceína, fitoesterois, mucopolissacarídeos.	Anti-inflamatória (HANDA et al., 1992; WOELKART et al., 2006; SCHAPOWAL et al., 2009), antiviral (WACKER e HILBIG, 1978; BODINET, 2002a; 2002b; PLESCHKA et al., 2009; SCHAPOWAL et al., 2009), imunoestimulante (KIM et al., 2002; BODINET et al., 2002a; SCHAPOWAL et al., 2009).
Eucalyptus globulus Labill., *Eucalyptus citriodora* (Eucalipto)	Eucaliptol, hiperosídeo, quercetina.	Anti-inflamatória (LEUNG, FOSTER, 1996; CIMANGA et al, 2002), antisséptica (LEUNG, FOSTER, 1996; CIMANGA et al, 2002), antioxidante (LEUNG, FOSTER, 1996; CIMANGA et al, 2002).
Glycyrrhiza glabra L., *Glycyrrhizauralensis*(Alcaçuz)	Flavonoides (glabridina, glabreno e licoisoflavona B), saponinas, polissacarídeos, glicirrizina.	Anti-inflamatória (HIKINO, 1985; SAN LIN, 1994; LÓPEZ LUENGO, 2008), antiviral (SHINADA et al., 1986), antitussígena (HIKINO, 1985; SAN LIN, 1994), imunomoduladora (ACHARYA et al.; 1993; BORDBAR et al., 2012).
Illicium verum Hooker. (Anis-estrelado)	Trans-anetol.	Anti-inflamatória (SUNG et al., 2012).
Justicia pectoralis Jacq. (Chambá)	Cumarinaumbeliferona, taninos e flavonoides.	Anti-inflamatória, broncodilatadora (LEAL et al., 2000).
Mikania glomerata Spreng. (Guaco)	Cumarinas, sesquiterpenos e diterpenos.	Anti-inflamatória (NAPIMOGA, YATSUDA, 2010), antitussígena, antiespasmódica (NAPIMOGA, YATSUDA, 2010), broncodilatadora (NAPIMOGA, YATSUDA, 2010) e febrífuga (LOW et al., 1999).

O extrato de *Allium sativum* L., conhecido popularmente como alho, é constituído por vários componentes como água, carboidrato, proteína, aminoácidos, organosulfurados e fibra. Estudos realizados com *Allium sativum* L. demonstraram estímulo da atividade fagocitária dos macrófagos, aumentando a atividade de células *natural killer*, linfócitos, interleucina (IL) 2, fator de necrose tumoral (TNF) α e interferon (IFN) γ (LAMM e RIGGS, 2001; KASUGA et al. 2001). A atividade antioxidante e potencializadora da imunidade por eliminação dos radicais livre se dá principalmente pelo composto cisteína (ESFANDIARI et al., 2013). Em estudos *in vitro,* o extrato de alho atua na subpopulação celular de linfócitos auxiliares T (Th1) promovendo diversificação das células T $CD4^+$, estimulando a citocina IFN, ativando os macrófagos, levando ao aumento da produção de óxido nítrico (NO), efetuando o combate ao microrganismo invasor. A estimulação fagocitária de macrófagos, a estimulação de linfócitos, a inibição da síntese de RNA e a indução da diminuição de citocinas pró-inflamatórias são ações que estão relacionadas aocomposto alicina e que podem descrever o possível mecanismo de ação da atividade anti-inflamatória do alho (SÁNCHEZ-SÁNCHEZ et al, 2020). Além disso, a alicina possui ação antiviral (BRADLEY, 1992; ALONSO, 2007).

Apesar da atuação mais lenta em comparação aos antibióticos sintéticos, o *Allium sativum* L. pode ser utilizado por tempo prolongado e apresenta menor potencial para o aparecimento de reações adversas, além de proporcionar uma redução na seleção de cepas de micro-organismos resistentes (ALONSO, 2007).Esse resultado poderia justificar o uso em casos de COVID-19 devido a série de síndromes clínicas hiperinflamatórias como linfohistiocitosehemofagocítica (LHH), síndrome de ativação macrofágica, síndrome semelhante à ativação macrofágica na sepse e síndrome de liberação de citocinas (RIPHAGEN, et. al, 2020). Embora não exista uma descrição precisa sobre o mecanismo de ação do alho na estimulação do sistema imunológico e poucos estudos acerca da resposta imunológica da pneumonia em casos de COVID-19, o extrato do alho pode ser visto como uma opção para potencializar a resposta imunológica.

Echinacea angustifolia D. C., *Echinacea purpurea* (L.) e *Echinacea pallida*, são popularmente conhecidas como equinácea, e são compostas por polissacarídeos, glicoproteínas, alcamidas, ácido chicórico, glicosídeos do ácido fenilcarbônico, resina, óleo essencial, mucopolissacarídeos, entre outros. A ação estimulante do sistema imune tem sido atribuída aos mucopolissacarídeos (heteroglicanos). Houve aumento da produção de leucócitos e de linfocinas e dos níveis séricos de properdina, estímulo à produção de IFN, inibição da hialuronidase e aumento da atividade fagocítica de macrófagos. Esses resultados foram confirmados *in vitro* e *in vivo* com a fração polissacarídea em forma de extrato aquoso atuando sinergicamente com o ácido chicórico, as alcamidas (ou alquilamidas) e as glicoproteínas (KIM et al., 2002, BODINET et al., 2002a).

As alcamidas atuam no sistema imunológico por estímulo do receptor canabinoide CB-2 gerando um efeito imunoestimulante e anti-inflamatório (SCHAPOWAL et al, 2009). Além disso, os fitoesterois, a equinaceína e os mucopolissacarídeos também demonstraram propriedades anti-inflamatórias em estudos farmacológicos (HANDA et al., 1992). As alcamidas demonstraram capacidade de inibir *in vitro* as enzimas 5-lipoxigenase e cicloxigenase, reforçando as evidências de que elas são capazes de inibira síntese de prostaglandinas (HANDA et al., 1992). Em modelos de indução de inflamação com lipopolissacarídeos, as células tratadas com extrato padronizado de *E. purpurea* (alcamidas de maior potência do que foram encontradas na *E. angustifolia)* produziram TNF-α dentro do padrão esperado, enquanto que, em células não tratadas, foi observado um pico de concentração de TNF-α após o estímulo, porém com rápida diminuição dessa concentração.

Foi demonstrado que essa indução traz benefícios à competência imunológica (WOELKART et al., 2006). Os ácidos chicórico e caftárico são responsáveis pela atividade anti-hialuronidase com capacidade lesiva para a cápsula de um microrganismo (MOLINERO, 1992, FACINO et al., 1993). O ácido chicórico promoveu aumento da fagocitose celular,*in vitro* (BROWN, 1996).

Estudos realizados por Sharma et al. (2009) demonstraram que os princípios ativos (alcamidas, glicosídeos de ácido fenilcarbônico, resina, óleo essencial, mucopolissacarídeos, alcaloides pirrolizidínicos, poliacetilenos, inulina, betaína, sais minerais, açúcares reduzidos, flavonóides, entre outros) existentes no extrato de equinácea podem inibir de forma eficaz a produção de citocinas em células infectadas, levando à inibição da resposta inflamatória e ao desaparecimento dos sintomas (SHARMA et al., 2010).

O extrato padronizado de *E. purpurea (Echinaforce®)* é um exemplo de mistura de tinturas alcoólicas (sendo ela, 95% de parte aérea e 5% de raiz) de uso fitoterápico em casos de resfriados e gripes. Este extrato apresentou, em culturas celulares, efeito inibitório sobre o vírus da Influenza Sazonal do tipo H_3N_2, Vírus Sincicial Respiratório (VSR), Influenza tipo H_1N_1, H_5N_1 e H_7N_7 (SCHAPOWAL et al., 2009). O extrato alcoólico apresentou efeito antiviral contra vírus da Influenza (WACKER e HILBIG, 1978, BODINET, 2002a; 2002b). Isso ocorre porque a equinácea impede a interação entre o vírus e o receptor de membrana da célula.

O possível mecanismo de ação se dá pela promoção de modificações espaciais na hemaglutinina, uma proteína viral que impede a adesão do vírus às células saudáveis (PLESCHKA et al., 2009). Embora seja um estudo voltado ao combate do vírus da Influenza, pode ser promissor o uso desse fitoterápico no processo inflamatório ocasionado pela infecção por Sars-CoV-2, na COVID-19.

O óleo essencial de *Eucalyptus globulus* Labill. e *Eucalyptus citriodora*, popularmente conhecidos como eucalipto, possui ações anti-inflamatória e antisséptica pela presença do eucaliptol que exerce efeito regulador do fator nuclear kappa B (NF-kB) e das proteínas quinases ativadas por mitoses (MAPKs) em doenças crônicas (LEUNG, FOSTER, 1996, CIMANGA et al, 2002,SEOL e KIM, 2016). O NF-kB está envolvido no controle da expressão dos genes relacionados à respostas inflamatórias, enquanto a MAPKs são vias de sinalização relacionadas a processos biológicos essenciais, incluindo controle do ciclo celular, proliferação de células, apoptose, ativação do sistema imune e proteção contra o estresse oxidativo (SEGER, KREBS, 1995). A presença dos compostos flavonoides quercetina e hiperosídeo, pode estar relacionada a uma resposta anti-inflamatória, desejada em quadros de COVID-19. Estudo *in vitro* demonstrou a atividade inibitória desses compostos sobre o vírus da Influenza A (LEUNG, FOSTER, 1996). Especificamente a quercetina, por sua atividade anti-inflamatória, atua na inibição das enzimas COX-2 e óxido nítrico sintase, além de inibir a ativação do sistema complemento, consequentemente, diminuindo a demanda de células inflamatórias ao endotélio e reduzindo a resposta inflamatória (FLAMBÓ, 2013).

Estudos demonstraram o efeito potencializador da função fagocitária do sistema reticuloendotelial e da estimulação da produção de interferon a partir da fração polissacarídea da raiz de *Glycyrrhiza glabra* L. e *Glycyrrhiz auralensis,* conhecidos como alcaçuz, o que pode explicar a ação imunomoduladora (ACHARYA et al., 1993). O extrato aquoso da raiz de alcaçuz associado à administração de zinco promoveu aumento do peso do baço, da contagem de leucócitos, do índice fagocítico de ratos (MAZUMDER et al., 2012). Também foi demonstrada a estimulação da maturação de linfócitos T devido a ativação de células dendríticas do baço, mais um fator que contribui com as respostas imunomoduladoras (BORDBAR et al., 2012).

A presença dos compostos flavonóides - glabridina, glabreno e licoisoflavona B - e das saponinas (na

espécie *G. uralensis*) está relacionada com as atividades anti-inflamatória e antiviral. Estes efeitos foram observados *in vitro* e *in vivo*, o que demonstra que os compostos do alcaçuz podem apresentar efeito benéfico no combate ao vírus da Influenza A e B, ocasionando a inibição da replicação do vírus e redução na liberação viral (LÓPEZ LUENGO, 2008). O efeito antiviral desses compostos foi observado em embriões de frango, onde houve inibição do desenvolvimento do vírus da gripe tipo A efeito atribuído à produção de IFN-γ (SHINADA et al., 1986).

O composto glicirrizina demonstrou atividade anti-inflamatória e antitussígena por meio do estímulo e mobilização de secreções (HIKINO, 1985; SAN LIN, 1994). A glicirrizina possivelmente pode ser responsável por modular várias vias moleculares na fisiopatologia da asma, por meio de diferentes fatores de transcrição (FOULADI et al., 2019).

A ação do alcaçuz, em relação a diminuição da frequência da tosse, pode ser relacionada aos componentes apiosídeo de liquiritina e liquiritina (KUANG et al., 2018) e isso pode representar a possibilidade de uso do fitoterápico para atenuar a tosse seca em casos de COVID-19.

O ácido glicirrízico presente na composição do *Illicium verum* Hooker., conhecido popularmente como anis-estrelado, demonstrou ter atividade sobre os sintomas de bronquite, por promover modulação de citocinas Th1/Th2, aumento de linfócitos CD4, CD25 com expressão do regulador de células T Foxp3 em ratos que tiveram administração de ovoalbumina para induzir uma sensibilização (MA et al., 2013). O extrato etanólico de anis-estrelado promoveu a inibição, em mastócitos, da secreção de histamina, IL-4, IL-6 e TNF-α. Esse efeito pode estar associado à redução do prurido e da inflamação, por diminuição dos níveis séricos de IgE, histamina, IL-6 e os fatores de adesão ICAM-a e VCAM-1, devido a presença do componente trans-anetol (SUNG et al., 2012).

O extrato etanólico das folhas de *Justicia pectoralis Jacq.*, popularmente conhecido como chambá, demonstrou atividade broncodilatadora em traqueia isolada de porco da índia. Esta atividade é atribuída à presença de cumarina umbeliferona e outros compostos como taninos e flavonóides (LEAL et al., 2000).

A planta *Mikania glomerata* Spreng., conhecida popularmente como guaco, é comumente usada como antitussígena e broncodilatadora no tratamento de afecções do aparelho respiratório como: asma, bronquite, gripe e em sintomas como rouquidão e tosse (PANIZZA, 1997) e também como febrífuga (LOW et al., 1999). Os efeitos anti-inflamatório, antiespasmódico e broncodilatador observados com o uso do guaco são atribuídos à presença das cumarinas (NAPIMOGA, YATSUDA, 2010) e são reforçados pelos sesquiterpenos e diterpenos presentes no óleo essencial (SANTOS et al., 1996; RADOMSKI, 1999). As cumarinas são metabólitos secundários, derivados da via do ácido chiquímico, o qual é formado pela condensação de dois metabólitos da glicose, o fosfoenolpiruvato e a eritrose-4-fosfato (CZELUSNIAK et al., 2012). O efeito antitussígeno e broncodilatador do guaco pode estar relacionado às cumarinas por estimularem a restauração de Ca^{2+}no retículo sarcoplasmático, provocando broncodilatação por meio da redistribuição do Ca^{2+} (DOS SANTOS et al., 2006).

CONCLUSÃO

Embora os mecanismos de ação propostos nesta revisão não sejam totalmente descritos e compreendidos, é possível atribuir às espécies vegetais selecionadas no presente estudo, *Allium sativum* L.; *Echinacea angustifolia* D. C., *Echinacea purpurea* (L.) e *Echinacea pallida*; *Eucalyptus globulus* Labill. e *Eucalyptus citriodora*; *Glycyrrhiza glabra* L. e *Glycyrrhiza uralensis; Illicium verum* Hooker.; *Justicia pectoralis* Jacq.; *Mikania glomerata* Spreng, propriedades anti-inflamatória, antiespasmódica, antisséptica, antitussígena, antiviral, broncodilatadora, imunoes-

timulante e imunomoduladora. Dessa forma essas espécies podem representar opções promissoras para o tratamento dos sintomas causados por agentes infecciosos, como vírus Influenza (tipo A e B), Vírus Sincicial Respiratório (VSR), assim como para o SarsCov-2, responsável pela COVID-19.

REFERÊNCIAS

ACHARYA, S. K.; DASARATHY, S.; TANDON, A.; JOSHI, Y.K.; TANDON, B.N. A preliminary open trial on interferon stimulator (SNMC) derived from G. glabra in the treatment of subacute hepatic failure. Indian Journal of Medical Research, v. 98, p. 69-74, 1993.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Memento Fitoterápico: Farmacopeia Brasileira.Brasília, DF, 2016. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/2909630/Memento+Fitoterapico/a80ec477-b-b36-4ae0-b1d2-e2461217e06b. Acesso em: 21 set 2020.

ALONSO, J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. 2ª ed., Rosário: Corpus, 2007.

BODINET, C.; LINDEQUIST, U.; TEUSCHER, E.; FREUDENSTEIN, J. Effect of an orally applied herbal immunomodulator on cytokine induction and antibody response in normal and immunosuppressed mice. Phytomedicine, v. 9, n. 7, p. 606-613, 2002. BODINET, C.; MENTEL, R.; WEGNER, U.; LINDEQUIST, U.; TEUSCHER, E.; FREUDENSTEIN, J. Effect of oral application of an immunomodulating plant extract on Influenza virus type A infection in mice. Planta Medica, v. 68, n. 10, p. 896-900, 2002. DOI: https://dx.doi.org/10.1055/s-2002-34919.

BORDBAR, N.; KARIMI, M.; AMIRGHOFRAN, Z. The effect of glycyrrhizin on maturation and T cell stimulating activity of dendritic cells. Cellular Immunology, v. 280, n. 1, p. 44-49, 2012.

BRADLEY, P. R. British herbal compendium. Volume 2: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth: British Herbal Medicine Association, 1992.BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.Brasília: Ministério da Saúde, p. 60, 2006a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 21 set 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS. Brasília: Ministério da Saúde, p. 92, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. RENISUS – Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BROWN, D. European phytomedicines: research updates on chemistry, pharmacology and clinical application, Herbal Gram, v. 39, p. 62-66, 1996.

BOTSARIS, A. S.; MACHADO, P. V. Introdução à fitoterapia: momento terapêutico fitoterápicos. Rio de Janeiro: Flora Medicinal, p. 8-11, 1999.

CIMANGA, K.; KAMBU, K.; TONA, L.; APERS, S.; DE BRUYNE, T.; HERMANS, N.; TOTTE, J.; PIETERS, L.; VLIETINCK, A. J. Correlation between chemical composition and antibacterial activity of essential oils of some aromatic medicinal plants growing in the Democratic Republic of Congo.The Journal of Ethnopharmacology, v. 79, n.2, p.213- 220, 2002.

CZELUSNIAK, K.E.; BROCCO, A.; PEREIRA, D.F.; FREITAS, G.B.L. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do guaco: revisão considerando MikaniaglomerataSprengel e MikanialaevigataSchulyz Bip. ex Baker. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu, ano 2, v. 14, 2012.

DOS SANTOS, S.; LC Characterisation of guaco medicinal extracts, Mikania laevigata and M. glomerata, and their effects on allergic pneumonitis.Planta Medica, v. 72, n. 8, p. 679–684, 2006. DOI:http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-931577.

FACINO, R.M.; CARINI, M.; ALDINI, G.; MARINELLO, C.; ARLANDINI, E.; FRANZOI, L.; COLOMBO, M.; PIETTA, P.; MAURI, P. Direct characterization of caffeoyl esters with antihyaluronidase activity in crude extracts from Echinacea angustifolia roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry. Farmaco (Società-chimicaitaliana: 1989), v. 48, n. 10, p. 447-461, 1993.

FALLAH-ROSTAMI, F.; TABARI, M.A.; ESFANDIARI, B.; AGHAJANZADEH, H.; BEHZADI, M.Y. Immunomodulatory activity of aged garlic extract against implanted fibrosarcoma tumor in mice. North American Journal of Medical Sciences, Iran, 2017, v. 5, p. 207-212. DOI: https://dx.doi.org/10.4103/1947-2714.109191.

FLAMBÓ, D.F.A.L. P. Atividades Biológicas dos Flavonoides:Atividade Antimicrobiana. 2013.Tese (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa (Porto). Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3979/1/Projeto%20final.pdf. Acesso em: 22 set 2020.

FOULADI, S.; MASJEDI, M.; HAKEMI, M.G.; ESKANDARI, N. The Review of in vitro and in vivo studies over the glycyrrhizic acid as natural remedy option for treatment of allergic asthma. TheIranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2019. DOI: https://dx.doi.org/10.18502/ijaai.v18i1.626.

GLASS, W.G.; SUBBARO, K.; MURPHY, B.; MURPHY, P.M. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. The Journal of Immunology, v. 173, p. 4030-4039, 2004. DOI: https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.173.6.4030.

HASHEM, A.M.; ALGHAMDI, B.S.; ALGAISSI, A.A.; ALSHEHRI, F.S.;

BUKHARI, A.; ALFALEH, M.A.; MEMISH, Z.A. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: a narrative review. Travel Medicine and Infectious Disease, v. 35, jun 2020. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101735.

HALL, J.E. Tratado de fisiologia médica. 13ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HANDA, S.; CHAWLA, A.; SHARMA, A. Plants with anti-inflammatory activity. Fitoterapia, v. 63, p. 3-31, 1992.

HADDAD, M; SHARMA, S. Physiology, Lung. Treasure Island: StatPearls Publishing. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545177/. Acesso em: 18 ago de 2020.

HIKINO, H. Recent research on oriental medicinal plants. Academic Press, London, v. 1, p. 53-85, 1985.

KIM, L.S.; WATERS, R.F.; BURKHOLDER, P.M. Immunological activity of larch arabinogalactan and Echinacea:a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alternative Medicine Review, v. 7, n. 2, p. 138-149, 2002.

KUANG, Y.; LI, B.; FAN, J.; QIAO, X.; YE, M. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds. Bioorganic & Medicinal Chemistry, v, 26, n. 1, p. 278–284, 2018. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2017.11.046.

LEAL, L.K.; FERREIRA, A.A.; BEZERRA, G.A.; MATOS, F.J.; VIANA, G.S. Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study. The Journal of Ethnopharmacology,v. 70, n. 2, p. 151-159, maio 2000. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00165-8.

LEUNG, A.; FOSTER, S. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics. New York: John Wiley& Sons, 1996.

LÓPEZ LUENGO, M. El regaliz:actividad farmacológica, indicaciones y consejos para su uso. OFFARM, v. 27, n. 1, p. 66-70, 2008.

LOW, T.; RODD, T.; BERESFORD, R. Segredos e virtudes das plantas medicinais.Rio de Janeiro: Reader's Digest, 1999.

MA, C.; MA, Z.; MA, S.Immunoregulatory effects of glycyrrhizic acid extracts anti-asthmatic effects via modulation of Th1/Th2 cytokines and enhancement of CD4(+), CD25(+), Foxp3(+) regulatory T cells in ovalbumin-sensitized mice. Journal of Microbiology and Biotechnology, v. 148, n. 3, p. 755-762, 2013. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2013.04.021.

MAZUMDER, P.M.; PATTNAYAK, S.; PARVANI, H.; SASMAL, D.; RATHINAVELUSAMY, P. Evaluation of immunomodulatory activity of Glycyrrhiza glabra L roots in combination with zinc. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, v. 2, n. 1, supl., p. S15-S20, 2012. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60122-1.

MOLINERO, I. La suspensión integral de equináceaenlaestimulación de lainmunidad. Medicina Holística. n. 29, p. 68-72, 1992.

NAPIMOGA, M.H.; YATSUDA, R. Scientificevidence for Mikanialaevigataand Mikaniaglomerata as a pharmacological tool. Journal of Pharmacy and Pharmacology, v. 62, n. 7, p. 809-820, 2010. DOI: https://dx.doi.org/10.1211/jpp.62.06.0001.

PANIZZA, S. Plantas que curam: cheiro de mato. São Paulo: IBRASA, p.117-118, 1997.

PLESCHKA, S.; STEIN, M.; SCHOOP, R.; HUDSON, J.B. Actividad de um extracto de E. purpurea frente a los vírus de la influenza H1N1, H5N1 y H7N7. Revista de Fitoterapia, v. 9, n. 2, p. 115-124, 2009.

RADOMSKI, M. Buscando a nossa Farmacopeia.Guarapuava: RURECO, Brasil, 1999.

SAN LIN, R. Phytochemicals and antioxidants. In: Functional foods. Springer, Boston, MA, 1994. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-2073-3_17.SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, M.A.; ZEPEDA-MORALES, A.S.M.; CARRERA-QUINTANAR, L.; VIVEROS-PAREDES, J.M.; FRANCO-ARROYO, N.N.; GODÍNEZ-RUBÍ, M.; ORTUÑO-SAHAGUN, D.; LÓPEZ-ROA, R.I. Alliin, an Allium sativum nutraceutical, reduces metaflammation markers in DIO mice. Nutrients, v. 12, n. 3, p. 624, 2020. DOI: https://dx.doi.org/10.3390/nu12030624.

SANTOS, R.L.; GUIMARÃES, G.P.; NOBRE, M.S.C.; PORTELA, A.S. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde.Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu, v. 13, n. 4, p. 486-491, 2011. DOI: https://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722011000400014.

SCHAPOWAL, A.; BERGER, D.; KLEIN, P.; SUTER, A. Echinacea/sage or chlorhexidine/lidocaine for treating acute sore throats: a randomized double-blind trial. European Journal of Medical Research,v. 14, n. 9, p. 406-412, 2009. DOI: https://dx.doi.org/10.1186/2047-783X-14-9-406.

SEGER, R.; KREBS, E.G. The MAPK signaling cascade. The FASEB Journal, v. 9, n. 9, p. 726-735, 1995. DOI: https://dx.doi.org/10.1096/fasebj.9.9.760133.

SEOL, G.H.; KIM, K.Y. Eucalyptol and its role in chronic diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology, v. 929, p. 389–398, 2016. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-41342-6_18.

SHINADA, M.; AZUMA, M.; KAWAI, H.; SAZAKI, K.; YOSHIDA, I.; YOSHIDA, T.; SUZUTANI, T.; SAKUMA, T. Enhancement of interferon-γ production in glycyrrhizin-treated human peripheral lymphocytes in response to concanavalin A and to surface antigen of hepatitis B virus.Proceedings of the Society for Experimental Biologyandmedicine, v. 181, n. 2, p. 205-210, 1986. DOI:

https://dx.doi.org/10.3181/00379727-181-42241.

SHARMA, M.; SHAWN, A.A.; SCHOOP, R; HUDSON, J.B. Induction of multiple proinflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract. Antiviral Research, v. 83, n. 2, p. 165-170, 2009. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.04.009.

SHARMA, S.M; ANDERSON, M.; SCHOOP, S.R.; HUDSON, J.B. Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized Echinacea extract (Echinaforce): Dual actions against respiratory bacteria. Phytomedicine, v. 17, n. 8-9, p. 563-568, 2009. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.042.

SUNG, Y.Y.; YANG, W.K.; LEE, A.Y.; KIM, D.S; NHO, K.; YOUNG, S.K.; KIM, H.K. Tropical application of an ethanol extract prepared from Illicium verum suppresses atopic dermatitis in NC/Nga mice. The Journal of Ethnopharmacology, v. 144, n. 1, p. 151-159, 2012. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.042.

VALE, N.B.A farmacobotânica, ainda tem lugar na moderna anestesiologia? Revista Brasileira de Anestesiologia, Campinas, v. 52, n. 3, 2002. DOI: https://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942002000300013.

WACKER, A.; HILBIG, W. Virus inhibition by Echinacea purpurea. Planta Medica, v. 33, n. 1, p. 89-102, 1978. DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1097364.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19), 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf. Acesso em: 11 set 2020.

WOELKART, K.; MARTH, E.; SUTER, A.; SCHOOP, R.; RAGGAM, R. B; KOIDL, C.; KLEINHAPPL, B. BAUER, R. Bioavailability and pharmacokinetics of Echinacea purpurea preparations and their interaction with the immune system. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, v. 44, n. 9, p. 401-408, 2006. DOI: https://dx.doi.org/10.5414/cpp44401.

Brazilian Journal of
HEALTH AND PHARMACY

Avaliação microbiológica de Cremes Lanette® produzidos e comercializados por farmácias de manipulação de Visconde do Rio Branco, MG

Microbiological evaluation of Lanette® Creams produced and commercialised by compounding pharmacies of Visconde do Rio Branco-MG

Marciano Augusto da Silva Flaviano*; Bruno de Andrade Pires; Geovane Elias Guidini Lima; Maurílio Martins Lopes; Renata Cristina de Almeida Bianchini Campos

Faculdade de Farmácia, Fundação Presidente Antônio Carlos de Ubá (FUPAC) Ubá, MG.

***Autor Correspondente:** Marciano Augusto da Silva Flaviano. ORCID: 0000-0001-6690-1950.
Faculdade de Farmácia, Fundação Presidente Antônio Carlos, FUPAC, Rua Lincoln Rodrigues Costa, 165, Ubá, MG; CEP 36501-010.
E-mail: marcianoasilva@gmail.com. Telefone: (32) 99108-1430

Recebido: 11/03/20; Aceito: 25/09/20

Citar: FLAVIANO, M.A.S.; PIRES, B.A.; LIMA, G.E.G.; MARTINS, M.L.; CAMPOS, R.C.A.B. Avaliação microbiológica de Cremes Lanette® produzidos e comercializados por farmácias de manipulação de Visconde do Rio Branco, MG. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 4, p. 20-25, 2020. DOI: https://doi.org/10.29327/226760.2.4-3

Resumo

A farmácia de manipulação é um estabelecimento com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais. As emulsões são largamente utilizadas em formulações farmacêuticas graças à sua excelente capacidade de solubilização. A avaliação da qualidade deve obedecer farmacopeia e legislação vigentes apropriadas. O estudo objetivou avaliar os aspectos microbiológicos de Cremes Lanette® produzidos e comercializados em farmácias magistrais da cidade de Visconde do Rio Branco-MG. Foi adquirida 1 amostra de Creme Lanette® de cada farmácia do município. Foram realizadas diluições seriadas para contagem de bactérias mesófilas, bolores e leveduras. As amostras foram enriquecidas para posterior avaliação de presença dos patógenos *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Os dados foram registrados e analisados estatisticamente. Não houve crescimento bacteriano, nem presença de patógenos específicos em nenhuma das amostras em ambos os tempos. A contagem de bolores e leveduras não ultrapassou os limites estipulados pela legislação. Através dessas análises, pode-se afirmar que os Cremes Lanette® manipulados pelas farmácias deste município não apresentaram crescimento microbiano dos microrganismos analisados além do estipulado por legislação, tampouco a presença de microrganismos patogênicos que devem estar ausentes. Com base nos resultados obtidos no escopo do estudo, pode-se concluir que estes estabelecimentos estão de acordo com a legislação e seguem a RDC 67/07 no aspecto microbiológico.

Palavras-chave: Farmácia Magistral, Creme Lanette, Controle de Qualidade.

Abstract

Compounding pharmacy is an establishment with the purpose of preparing compounding and officinal formulas. Emulsions are widely used in pharmaceutical formulations due to their excellent solubilization. Quality assessment must comply with pharmacopeia and appropriate current law. This study aimed to evaluate the microbiological aspects of semisolid emulsions made and marketed in the master pharmacies of Visconde do Rio Branco, MG. One sample of Lanette® Cream was purchased from each pharmacy in the city. Serial dilutions were made to count mesophilic bacteria,

mold, and yeast. The samples were enriched for further evaluation of pathogen such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. The recorded data were statistically analyzed. There was no bacterial growth or the presence of specific pathogens in either sample at both times. The mold and yeast count did not exceed the limits defined by legislation. It can be stated that the Lanette® Creams manipulated by the pharmacies of this municipality did not show growth of the analyzed microorganisms beyond the ones defined by legislation, nor the presence of pathogenic microorganisms that should be absent. It can be concluded that these establishments are in accordance with the legislation and they follow RDC Nº67/07 concerning to microbiological aspect.

Keywords: CompoundingPharmacy, Lanette Cream, QualityControl.

INTRODUÇÃO

A farmácia magistral é um estabelecimento que envolve um conjunto de operações farmacotécnicas, com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais e fracionar especialidades farmacêuticas para uso humano. (BRASIL, 2007). Atualmente, as farmácias compõem produtos aromatizados, produtos livres de corantes, produtos sem alérgenos específicos, agentes quimioterápicos, formulações não comerciais e outros produtos customizados para o paciente (GUHAROY *et al*., 2013).

Dentre as fórmulas farmacêuticas, as emulsões (óleo-em-água (O/A) e água-em-óleo (A/O)) são largamente utilizadas em formulações tanto farmacêuticas como cosméticas graças à sua excelente aceitabilidade de aplicação e capacidade de solubilização de ingredientes lipofílicos e hidrofílicos (CHAPPAT, 1994; HUNTER *et al*., 2008; OTTO; PLESSIS; WIECHERS, 2009). Estas formulações, por razão de suas características, podem ser conferidas de valor adicional como a de ingredientes ativos com efeitos específicos (SMAOUI *et al*., 2017). As emulsões O/A são mais adequadas para a confecção de maioria dos hidratantes, para pele oleosa e para cuidados diários (KORAĆ *et al*., 2014).

O Creme Lanette® é uma base farmacêutica comercialmente conhecida, sendo uma emulsão aniônica óleo-em-água (O/A) branca com alta viscosidade e pH entre 5,0 e 6,5, que apresenta baixa irritabilidade e oleosidade, absorção rápida e que proporciona sensação de frescor (em razão da fase externa aquosa estar em contato com a pele). É compatível com fármacos como hidroquinona, di-hidroxiacetona, resorcina, ureia, entre outros (BERMAR, 2014; FIRMINO *et al*., 2011; LANG, 2018).

A RDC 67/07 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), trata das Boas Práticas de Manipulação (BPMs) em Farmácias Magistrais. Essa legislação define os critérios para aquisição e armazenamento de embalagens e matéria-prima, a água utilizada para manipulação, os manipuladores, além de detalhar os cuidados essenciais a todo tipo de manipulação, tais como os equipamentos e instalações, limpeza e sanitização das áreas e materiais etc (BRASIL, 2007).

As farmácias magistrais podem manipular produtos estéreis e não estéreis, contanto que sigam as Boas Práticas de Manipulação e as especificações da legislação vigente (BRASIL, 2007; BRASIL, 2019) A avaliação microbiológica desses produtos se torna pertinente, partindo do fato de que a contaminação microbiana pode alterar as propriedades químicas, físicas e organolépticas dos medicamentos, assim como o conteúdo dos ingredientes ativos, sendo capaz de reduzir ou mesmo eliminar o efeito terapêutico dos mesmos. Os microrganismos presentes nesses produtos apresentam periculosidade por poderem causar infecções ou até convertê-los em produtos tóxicos. Os métodos utilizados para a avaliação desses produtos e os resultados obtidos devem estar em conformidade com as especificações e critérios

descritos na farmacopeia e legislação vigentes apropriadas (RATAJCZAK *et al*., 2015; BRASIL, 2019).

Os testes para a contagem de bactérias mesófilas e bolores e leveduras são aplicados para avaliar se as matérias primas ou produtos não estéreis estão em acordo com os valores aceitáveis estipulados por legislação (BRASIL, 2019). A Farmacopeia Brasileira estipula os limites microbianos para os produtos de uso tópico, sendo que para estes não serem considerados impróprios, devem apresentar as seguintes características: contagem total de bactérias aeróbias não mais que 10^2 UFC/g ou mL; contagem total de fungos, não mais que 10^1 UFC/g ou mL; ausência de *Pseudomonas aeruginosa* em 1g ou 1mL e ausência de *Staphylococcus aureus* em 1g ou 1mL de produto analisado (BRASIL, 2019).

Diante do exposto o presente estudo se justifica pela escassez de trabalhos na região sobre o assunto, além da necessidade de avaliar a qualidade microbiológica dos produtos de farmácias magistrais. Assim sendo, o presente trabalho teve por objetivo avaliar os aspectos microbiológicos de cremes do tipo Lannete®produzidas e comercializadas em farmácias de manipulação da cidade de Visconde do Rio Branco-MG.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo laboratorial que analisou amostras de creme Lanette®. Para isso, as amostras foram adquiridas de duas farmácias magistrais de Visconde do Rio Branco-MG, respeitando as respectivas formulações que cada um oferecia. As amostras foram identificadas como "A" e "B". Os cremes estavam dentro do prazo de validade, sendo que o vencimento do creme A estava datado em Março de 2020 e do creme B em Dezembro de 2019. Os produtos armazenados em temperatura ambiente, abrigados da luz, calor, umidade e de agentes externos até a data da análise. Os ensaios microbiológicos foram realizados no Laboratório de Microbiologia de Alimentos - Departamento de Ciências e Tecnologia, IFSUDESTE-MG - Campus Rio Pomba a partir do dia 2 de Setembro até o dia 8 de Outubro. As amostras foram armazenadas em temperatura ambiente durante os dias de duração da análise, sendo os testes realizados no tempo zero (T0) e no tempo de trinta dias (T30).

Os meios de cultura foram preparados conforme instrução do fabricante. O meio de cultura Ágar Cetrimida, seletivo para *Pseudomonas aeruginosa*, foi adquirido de empresa terceirizada para as análises do T0. Foi retirado de cada amostra 1 g para ser diluído com 9 mL tampão fosfato pH 7,2 estéril na proporção de 1:10 no T0 e T30 de forma a obter uma suspensão. Para a contagem total de bactérias mesófilas, foram realizadas diluições seriadas da suspensão de forma a obter diluições também nas escalas 1:100 e 1:1000. Cada diluição foi inoculada em duplicata no meio Ágar Caseína-Soja pelo método de profundidade. Para a contagem total de fungos e leveduras, as diluições 1:10 e 1:100 foram inoculadas em duplicata no meio Ágar Sabouraud Dextrose (SDA) pela técnica de espalhamento por superfície. As placas de Ágar Caseína-Soja foram incubadas em estufa a 35º C por 5 dias e as placas de SDA a 25º C por 7 dias. Após o crescimento, foi calculado o número de Unidade Formadora de Colônia (UFC) em cada placa (BRASIL, 2019).

A pesquisa do patógeno *Pseudomonas aeruginosa* foi realizada adicionando 1 mL da suspensão com a amostra em 9 mL de Caldo Caseína-Soja (caldo de enriquecimento), o qual foi incubado em estufa a 35º C por 24 horas. Após o período de incubação, houve estriamento do caldo de enriquecimento no meio seletivo Ágar Cetrimida. As placas então foram incubadas em estufa a 35º C por 72 h e avaliadas quanto a presença ou ausência de colônias (BRASIL, 2019).

A Farmacopeia estipula que o meio de cultura seletivo para a identificação do patógeno *Staphylococcus aureus* a ser utilizado seja o Ágar Sal de Manitol,

mas permite a utilização de outros meios seletivos, contanto que apresentem os mesmos resultados (BRASIL, 2019). A pesquisa deste micro-organismo aconteceu adicionando 1 mL da suspensão com a amostra em 9 mL de Caldo Caseína-Soja para enriquecimento, o qual foi incubado em estufa a 35º C por 24 horas. Após o período de incubação, houve estriamento do caldo de enriquecimento no meio seletivo Ágar Baird-Parker suplementado com suspensão de gema de ovo pasteurizada 5% e telurito de potássio 1%, meio de cultura utilizado no lugar do Ágar Sal de Manitol. As placas foram incubadas em estufa a 35º C por 48 h e avaliadas quanto a presença ou ausência de colônias (BRASIL, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela a seguir apresenta os resultados das análises.

Tabela 1: Contagem de microrganismos e avaliação de patógenos.

Amostras	Tempo	Bactérias UFC/g	Fungos leveduras UFC/g	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa
A	T0	$<1,0 \times 10^1$	$1,0 \times 10^1$	Ausente	Ausente
	T30	$<1,0 \times 10^1$	$1,0 \times 10^1$	Ausente	Ausente
B	T0	$<1,0 \times 10^1$	$4,0 \times 10^1$	Ausente	Ausente
	T30	$<1,0 \times 10^1$	$2,0 \times 10^1$	Ausente	Ausente

A farmácia magistral trabalha com medicamentos personalizados em doses individualizadas com número de registro da formulação no Livro de Receituário, o que inviabiliza a análise montantes como os de lotes (BRASIL, 2007). No presente trabalho, não houve crescimento bacteriano algum em nenhuma das amostras nos dois tempos de análise. Em análises de produtos farmacêuticos magistrais de uso tópico, onde foram selecionadas uma amostra de cada tipo de produto, também não houve crescimento de bactérias em meios de cultura para contagem desse micro-organismo (LUCENA, 2014). Os valores obtidos da contagem bacteriana dos produtos analisados vão de encontro a outros estudos em que os Cremes Lanette® analisados não apresentaram valores para crescimento bacteriano acima do permitido (FIRMINO *et al.*, 2011; MORAIS *et al.*, 2018). Rosa *et al.* (2015) encontraram em suas análises 30% das amostras de creme condicionador para uso infantil com contagem bacteriana superior ao estipulado por legislação.

A contagem de bolores e leveduras dos produtos não ultrapassou os limites da legislação, tendo maior crescimento na amostra B. Ikejiri e Ferrarini, tendo utilizado uma amostra de cada tipo de produto formulados por uma Farmácia Escola, observaram que 30% de suas amostras manipuladas apresentaram contagem total de fungos e leveduras além dos limites estipulados, sendo elas: creme hidratante corporal, gel secativo para acne, e gel pós sol. No mesmo creme, a contagem total de bactérias aeróbias totais também se encontrou elevada para a legislação (IKEJIRI; FERRARINI, 2014).

O crescimento fúngico foi superior ao crescimentos bacteriano nas amostras. Segundo Pinto *et al.*, as bactérias são microrganismos mais exigentes que se desenvolvem melhor em um pH aproximado da neutralidade. Já os fungos têm melhor desenvolvimento em pH levemente ácido (PINTO; KANEKO; PINTO, 2015).

Não houve crescimento de patógenos específicos

que devem estar ausentes em 1g ou 1mL de produto (BRASIL, 2019), o que corrobora com os resultados apresentados em análises de creme Lanette®, de xampu de cetoconazol e gel peróxido de benzoíla (MORAIS *et al*., 2018; SILVA; SILVA, 2017). No estudo de Bonfílio e colaboradores, onde 836 amostras de bases galênicas de farmácias magistrais foram analisadas, uma quantidade insignificante da amostragem se encontrou contaminada com *Pseudomonas aeruginosa* (BONFILIO *et al*., 2013). Em outros trabalhos em produtos de uso tópico, *Staphylococcus coagulase* negativa foram encontradas em 30% das amostras, além da presença de *Staphylococcus aureus* presentes em cremes de confrei (IKEJIRI FERRARINI, 2014; ROSA *et al*., 2015)

Como limitações do estudo, pode-se dizer que com os resultados apresentados no escopo do trabalho, não se pode afirmar que os produtos estão livre de contaminantes, pois não foram realizados testes para a presença de *Salmonella* spp. e *Escherichia coli*, patógenos que podem estar presentes em produtos não estéreis e responsáveis por diversas infecções (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

O estudo avaliou apenas as características da qualidade microbiológica dos produtos e não pode garantir a total qualidade dos mesmos, pois não foram realizados ensaios físico-químicos, além de que o processo de garantia envolve outras diversas ações sistemáticas planejadas na garantia da qualidade que promovem um produto seguro e eficiente (ISO, 1994).

CONCLUSÃO

Através dessas análises, pode-se afirmar que os Cremes Lanette® manipulados pelas farmácias deste município não apresentaram crescimento microbiano dos microrganismos analisados além do estipulado por legislação, tampouco a presença de microrganismos patogênicos que devem estar ausentes em 1 g ou 1 mL. Com base nos resultados obtidos no escopo do estudo, pode-se concluir que estes estabelecimentos estão de acordo com a legislação e seguem a RDC 67/07 no aspecto microbiológico.

Agradecimentos e financiamento institucional: Nada a declarar.

Conflito de interesse: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 67: Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias. 2007 [Acesso em 18 de Maio de 2019]. Disponível em: https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/rdc-67de-8-de-2007.

BERMAR, K.C. de O. Farmacotécnica - Técnicas de Manipulação de Medicamentos. 1° ed. São Paulo: Editora Érica Ltda.; 2014.

BONFILIO, R.; SANTOS, O.M.P.; NOVAES, R.Z.; MATINATTI, A.N.F.; ARAÚJO, M.B. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. Rev Ciencias Farm Básica e Aplicada, 34(4): 527–35, 2013.

CHAPPAT, M. Some applications of emulsions. Colloids Surf, A Physicochem Eng Asp, 91(1): 57–77, 1994.

FIRMINO, C.R.; COSTA, M.C.; ANDRELA, A.L.B.; SOARES, V.C.G. Avaliação da qualidade de bases farmacêuticas manipuladas no Município de Jundiaí-SP. Rev Multidiscip da Saúde, 5: 1–95, 2011.

GUHAROY, R.; NOVIASKY, J.; HAYDAR, Z.; FAKIH, M.G.; HARTMAN, C. Compounding pharmacy conundrum: "We can not live without them but we cannot live with them" according to the present paradigm. Chest, 143(4): 896–900, 2013.

HUNTER, T.N.; PUGH, R.J.; FRANKS, G.V.; JAMESON, G.J. The role of particles in stabilising foams and emulsions. Adv Colloid Interface Sci., 137(2): 57–81, 2008.

IKEJIRI, K.N.; FERRARINI, M. Avaliação Microbiológica dos Produtos Manipulados na Farmácia Escola do Centro Universitário São Camilo [Apresentação no II Simpósio de Assistência Farmacêutica, 2014 mai 2-3; São Camilo, Brasil].

International Organization for Standardization. ISO 8402:1994 Quality management and quality assurance — Vocabulary. 1994 [Acesso em 19 de Nov 2019]. Disponível

em: https://www.iso.org/standard/20115.html.

KLEIN, K. Formulatingwater-in-oilemulsions: a scaryendeavor. Cosmet Toilet, 118: 24–25, 2003.

KORAĆ, R.; KRAJIŠNIK, D.; SAVIĆ, S.; PANTELIĆ, I.; JOVANČIĆ, P.; CEKIĆ, N.; et al. A new class of emulsion systems - Fast inverted o/w emulsions: Formulation approach, physical stability and colloidal structure. Colloids Surf, A Physicochem Eng Asp , 461(1): 267–78, 2014. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2014.08.005.

LANG, K. Fundamentos de Farmacotécnica. Porto Alegre: Sagah Educação; 2018.

Ministério da Saúde. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. Brasília: EditoraAnvisa; 2019.

LUCENA, K.L. Qualidade Microbiológica de Formulações Farmacêuticas de Uma Farmácia Magistral No Município de João Pessoa-PB. 2014. 41 f. Trabalho de conclusão de curso (Monografia) – Curso de Farmácia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba. 2014

MORAIS, E.; RODRIGUES, L.G.; CHAVES, M.; BRANDÃO, G. Controle de Qualidade Microbiológico de Creme Lanette Manipulados e Comercializados no Município de Araras-SP. Rev Científica Multidiscip Núcleo do Conhecimento, 01(02): 35–48, 2018.

OTTO, A.; PLESSIS, D.U.J.; WIECHERS, J.W.Formulationeffectsof topical emulsions on transdermal and dermal delivery. Intern J for Cosmetic Science, 31: 1–19, 2009.

PINTO, T. de J.A.; KANEKO, T.M.; PINTO, A.F. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 4° ed. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2015.

RATAJCZAK, M.; KUBICKA, M.M.; KAMIŃSKA, D.; SAWICKA. P.; DŁUGASZEWSKA, J. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. Saudi Pharm J., 23(3): 303–7, 2015.

ROSA, A.M.; CHANG, M.R.; SPOSITTO, F.L.E.; da SILVA, C.G.; MIYAGUSKU, L.; SVERSUT, R.A.; et al. Análise microbiológica de xampus e cremes condicionadores para uso infantile. Rev Ciencias Farm Basica e Apl., 36(1): 43–9. 2015.

SILVA, M.F. da; SILVA, L.L. da; Análise Microbiológica de Três Formulações Magistrais. Cad da Esc Saúde, 2(6): 117–30, 2017.

SMAOUI, S.; BEN HLIMA, H.; BEN CHOBBA, I.; KADRI, A. Development and stability studies of sunscreen cream formulations containing three photo-protective filters. Arab J Chem., 10: S1216–22, 2017.

Brazilian Journal of
HEALTH AND PHARMACY

Arcabouço legal para implantação e execução dos serviços farmacêuticos relacionados à farmácia clínica

Legal framework for the implementation and execution of pharmaceutical services related to clinical pharmacy

Lorena Aguiar Soares; Lays Cássia Santos Duarte; Jéssica Octávia de Morais; Jordânia Ferreira Martins; Mariana Linhares Pereira; Cristina Sanches; André de Oliveira Baldoni *

Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ)–, Divinópolis/ MG, Brasil.

Autor correspondente: André Oliveira Baldoni. ORCID: 0000-0001-6379-0415
Endereço: Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Bairro Chanadour, Núcleo de Ensino e Pesquisa em Farmácia Clínica (NEPeFaC; www.ufsj.edu.br/nepefac), Campus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO), Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), CEP 35501-296, Divinópolis, MG, Brasil. E-mail: andrebaldoni@ufsj.edu.br

Recebido: 27/8/20; Aceito: 30/11/20

Citar: SOARES, L.A.; DUARTE, L.C.S.; MARTINS, J.F.; MORAIS, J.O.; CARDOSO, E.B.; PEREIRA, M.L.; SANCHES, C.; BALDONI, A.O. Arcabouço legal para implantação e execução dos serviços farmacêuticos relacionados à farmácia clínica. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, v. 2, n. 4, p. 26-37, 2020. DOI: https://doi.org/10.29327/226760.2.4-4

RESUMO

As atividades clínicas desenvolvidas pelo farmacêutico são indispensáveis ao processo do cuidado ao paciente. A implantação dessas atividades deve ser pautada em critérios técnicos e em normativas legais que subsidiem a execução de tais ações. O objetivo deste estudo é realizar compilação de normas para atuação clínica do farmacêutico. Para isso, essa revisão narrativa identificou as normativas legais relacionadas aos serviços clínicos farmacêuticos e à farmácia hospitalar. Foram buscadas diretrizes que abordassem os seguintes tópicos: controle sanitário de medicamentos e insumos farmacêuticos; técnicas de segurança no tratamento dos pacientes; uso racional de medicamentos e qualidade nos serviços de saúde; ações sobre o cuidado farmacêutico; informações tecnológicas em saúde; direitos, deveres e acesso do usuário ao cuidado farmacêutico e fiscalização das atividades farmacêuticas. Em seguida, realizou-se uma seleção das normas que apresentavam informações relevantes para a atuação clínica do farmacêutico e, então, criou-se uma lista de referencial legal. Foram encontradas onze leis federais, dez portarias do Ministério da Saúde (MS), dez resoluções do Conselho Federal de Farmácia (CFF), sete resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e uma da Organização Mundial da Saúde (OMS). A partir deste estudo foi possível elaborar um compilado de normas que subsidiam a implantação dos serviços relacionados à atuação clínica do farmacêutico.

Palavras-chave: Serviço de farmácia hospitalar; Uso de medicamentos; Segurança do paciente; Legislação de medicamentos.

ABSTRACT

The clinical pharmacist's activities are crucial to the process of patient care. The implementation and

execution of these activities must be guided by technical criteria and legal regulations. Therefore, this study aims to identify and compile legal norms which supports the implementation of pharmaceutical care services. National legal norms were addressed to the following topics: sanitary control of medicines and pharmaceutical supplies; patient safety; rational drug use; quality of health services; pharmaceutical care; health information technology; users rights, duties and access to pharmaceutical care and inspection practice of pharmaceutical activities. Then, legal regulations with relevant information for the pharmacist's clinical performance were selected and a list of legal references was created. Eleven federal laws were found, ten ordinances from the Ministry of Health, ten resolutions from the Federal Pharmacy Council (CFF), seven resolutions from the National Health Surveillance Agency (ANVISA) and one from the World Health Organization (WHO). Finally, from this study it was possible to elaborate a compilation of regulations that subsidize pharmaceutical care performance.

Keywords: Hospital Pharmacy Service; Use of medicines; Patient safety; Medicines Legislation.

INTRODUÇÃO

As instituições de saúde têm se preocupado cada vez mais com a segurança e qualidade do tratamento oferecido aos pacientes (FERNANDÉZ et al., 2006; OLIBONI, CAMARGO, 2009; MANZO, 2012; SOUSA, MENDES, 2019; COSTA et al., 2019). Por isso, é necessário organizar os processos envolvidos e a gestão do plano terapêutico (ALVES, LOCATELLI, 2011). Alguns estudos demonstram que os eventos adversos são a terceira causa de mortes nos Estados Unidos da América (EUA), resultando em mais de 251 mil óbitos por ano (MAKARY, DANIEL, 2016). No Brasil, estima-se que os eventos adversos sejam a quinta causa de mortes, superados apenas pelas doenças dos aparelhos circulatório e respiratório, neoplasias e causas externas (COUTO, PEDROSA, 2016).

A implantação dos serviços clínicos farmacêuticos é uma importante prática para os hospitais, que possui potencial de contribuição com a melhoria da qualidade da assistência prestada, promovendo a segurança do paciente, maior efetividade dos tratamentos, e maior eficiência com o uso de recursos (FERRACINI, 2010).

Assim sendo, a implantação normatizada do serviço clínico farmacêutico torna-se fundamental para a sociedade, pacientes, instituições e para reinserção do profissional farmacêutico no protagonismo do cuidado em saúde (BALDONI et al., 2016). No entanto, para que a implantação ocorra de forma sistematizada, normatizada e respalda em dispositivos legais, é necessário que o farmacêutico e as instituições de saúde conheçam todo o arcabouço legal existente que pode subsidiar a implantação deste serviço nos diferentes cenários de práticas profissionais. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi compilar normas referentes à atuação clínica do farmacêutico, afim de sistematizar o arcabouço legal para subsidiar a execução dessas atividades.

METODOLOGIA

Essa revisão narrativa foi desenvolvida em duas etapas. Na primeira etapa foram identificados os dispositivos legais que regulamentam os serviços clínicos farmacêuticos. Realizou-se uma busca sobre a legislação relacionada a esses serviços. Foram utilizados, para consulta, sites brasileiros que contemplam esses aspectos: ANVISA, CFF, OMS, Organização Nacional de Acreditação (ONA),

Conselho Nacional de Saúde (CNS), além de páginas eletrônicas do governo federal. Foram utilizados como critérios de inclusão os documentos e normativas que continham informações relacionados aos serviços clínicos farmacêuticos e aos serviços hospitalares e como critérios de exclusão, considerou-se as normativas proscritas. Buscou-se por normativas que abordassem os seguintes tópicos: controle sanitário de medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos; técnicas de segurança no tratamento dos pacientes; uso racional de medicamentos e qualidade nos serviços de saúde; ações sobre o cuidado farmacêutico; informações tecnológicas em saúde; direitos, deveres e acesso do usuário ao cuidado farmacêutico; fiscalização das atividades farmacêuticas; Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos (PRM) e sobre o respaldo legal dos profissionais farmacêuticos.

Na segunda etapa elaborou-se um compilado dos dispositivos legais que regulamentam e subsidiam os serviços clínicos farmacêuticos. Esses documentos foram lidos por duas farmacêuticas e revisados por outras duas de forma independente, a fim de identificar e destacar os pontos importantes para atender o objetivo do trabalho. Em seguida, esses dispositivos foram sistematizados com a identificação do órgão regulamentador, com a descrição do número do documento e do respectivo item preconizado que respalda a implantação do serviço. Esses documentos foram ordenados e agrupados em quadros, de forma a facilitar o uso pelo farmacêutico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em meados do século XX, os serviços clínicos farmacêuticos iniciaram-se em hospitais e estavam voltados, principalmente, para a análise da farmacoterapia dos pacientes. Com o passar do tempo, esses serviços se expandiram, visando nortear e estender a atuação do profissional farmacêutico. Atualmente, os serviços clínicos farmacêuticos são realizados em hospitais, clínicas e ambulatórios, farmácias, consultórios farmacêuticos, assistência domiciliar, programas de extensão e projetos de pesquisa. O farmacêutico clínico atua em atividades voltadas para o cuidado ao paciente, como revisão e análise da farmacoterapia, conciliação de medicamentos, acompanhamento farmacoterapêutico, monitorização terapêutica, dispensação de medicamentos, gestão de condição de saúde e educação em saúde (MIKEL et al. 1975; CRFSP, 2019; CFF, 2017).

Para elaboração deste trabalho foram compiladas normas legais que regulamentam os serviços clínicos farmacêuticos em qualquer cenário de prática, com inclusão de dispositivos legais da área hospitalar, visto que este é um cenário de prática em que os serviços do farmacêutico tem se expandido e se tornado essencial para melhoria da assistência e para acreditação no âmbito da assistência farmacêutica hospitalar (FERREIRA, 2013; CARDOSO, SILVA, 2016).

Na revisão realizada, foram encontradas 39 normas legais que, de forma direta ou indireta, regulamentam os serviços farmacêuticos relacionados a farmácia clínica, sendo: nove leis federais, nove portarias do MS, dez resoluções do CFF e oito Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA (**Quadro 1)**.

Pode-se observar que a profissão farmacêutica, como todas as outras profissões, sofreu transformações ao longo dos anos, de forma a atender as necessidades sociais (FREITAS et al., 2002). Ela foi regulamentada pela primeira vez no Brasil em 1931, pelo decreto nº 20.377. Esse decreto estabeleceu que o exercício da profissão farmacêutica poderia ser realizado apenas por farmacêuticos diplomados em instituições de ensino oficial, sendo delimitada a função exclusiva desses profissionais. Em 1981, o decreto nº 85.878 estabelece normas para execução da Lei nº 3.820, de 11 de novembro de 1960, sobre o exercício da profissão de farmacêutico (BRASIL, 1981).

Em 19 de setembro de 1990, o artigo nº 6 da lei

Quadro 1

Órgão Responsável	Documento	Descrição
Presidência da República	Decreto nº 20.377, de 8 de setembro de 1931	A profissão farmacêutica em todo o território nacional será exercida exclusivamente por farmacêutico diplomado por instituto de ensino oficial ou a este equiparado, cujo título ou diploma seja previamente registrado no Departamento Nacional de Saúde Pública, no Distrito Federal, e nas repartições sanitárias competentes, nos Estados.
Presidência da República subchefia para Assuntos Jurídicos	Lei nº 3.820, de 11 de novembro de 1960	Cria o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Farmácia, e dá outras providências.
Presidência da República Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos	Lei Federal nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973	Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências.
Presidência da República subchefia para Assuntos Jurídicos	Decreto nº 85878, de 7 de abril de 1981	Estabelece normas para execução da Lei nº 3.820, de 11 de novembro de 1960, sobre o exercício da profissão de farmacêutico, e dá outras providências.
Constituição Federal	O artigo nº 196, de 1988	Reconhece a saúde como direito de todos e dever do estado, garantindo mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.
Presidência da República Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos	Lei Federal 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.
Presidência da República Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos	Art. 6º Lei Federal nº 8.080, de 19 de setembro de 1990	Dispõe sobre atividades inclusas no campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS). No artigo 6º determina como campo de atuação do SUS, a "formulação da política de medicamentos" e atribui ao setor saúde a responsabilidade pela " execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica".
CFF	Resolução nº 300 de 1997 em seu artigo 1º	Determinou que a Farmácia de Unidade Hospitalar fosse uma unidade clínica cuja assistência técnica ou administrativa teria como gestor um profissional farmacêutico, a qual estaria integrada e obedeceria a hierarquia das atividades hospitalares.
Presidência da República Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos	Lei Federal nº 6431, de 6 de janeiro de 1997	Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de controle de infecções hospitalares pelo país. O farmacêutico tem o papel de promover o uso racional de antimicrobianos e juntamente com a comissão de farmácia de terapêutica, definir políticas voltadas para estes insumos.
Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância Sanitária	Portaria GM/MS nº 344, de 12 de maio de 1998	Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

Órgão Responsável	Documento	Descrição
Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância Sanitária	Portaria GM/MS nº 3.916, de 30 de outubro de 1998	que Tem como propósito "garantir segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, e também a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais";
Presidência da República Casa Civil Subchefia para Assuntos	Lei Federal 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.
CFF	Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001	Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia
ANVISA	RDC nº 135, de 29 de maio 2003	Aprova o regulamento técnico sobre medicamentos genéricos e apresenta como um dos objetivos garantir a qualidade, segurança eficácia dos medicamentos genéricos, bem como sua intercambialidade com os respectivos produtos de referência.
Ministério da Saúde Conselho Nacional de Saúde	Resolução nº 338, de 6 de maio de 2004	Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica
CFF	Resolução nº 449, de 24 de outubro de 2006	Dispõe sobre as atribuições do Farmacêutico na Comissão de Farmácia e Terapêutica
ANVISA	RDC nº 16, de 02 de março de 2007	Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos
CFF	Conselho Federal de; Farmácia nº 476, de 28 de maio de 2008	Regulamenta o registro, a guarda e o manuseio de informações resultantes da prática de assistência farmacêutica nos registros de saúde;
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 prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências
Ministério da saúde, gabinete do Ministério	Portaria GM/MS nº 4283, de 30 de dezembro de 2010	Aprova as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia no âmbito hospitalar.
Presidência da República Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos	Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011	Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS
ANVISA	RDC nº 20, de 5 de maio de 2011	Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação
Presidência da República Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos	Decreto Federal nº 7.508, de 28 de junho de 2011	Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde – SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação Interfederativa e dá outras providências

Órgão Responsável	Documento	Descrição
CFF	Resolução nº 555, de 30 de novembro de 2011	Regulamenta o registro, a guarda e o manuseio de informações resultantes da prática da assistência farmacêutica nos serviços de saúde.
Ministério da Sáude, Gabinete do Ministério	Portaria GM/MS nº 2928, de 12 de dezembro de 2011.	Que tratam sobre a possibilidade dos entes federativos ampliarem o acesso do usuário à assistência farmacêutica, desde que questões de saúde pública justifiquem, e a competência do Ministério da Saúde de estabelecer regras diferenciadas de acesso a medicamentos de caráter especializado.
CFF	Resolução nº 568, de 6 de dezembro de 2012	Dá nova redação aos artigos 1º ao 6º da Resolução/CFF nº 492 de 26 de novembro de 2008, que regulamenta o exercício profissional nos serviços de atendimento pré-hospitalar, na farmácia hospitalar e em outros serviços de saúde, de natureza pública ou privada
Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS nº 529, de 1 de abril 2013	Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente.
Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS nº 1.377, de 9 de julho de 2013	Aprova os Protocolos de Segurança do Paciente.
ANVISA	RDC nº 36, de 25 de julho de 2013	Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências
CFF	Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013	Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências
CFF	Resolução nº 586, de 29 de agosto de 2013	Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências
CFF	Resolução nº 596, de 21 de fevereiro de 2014	Dispõe sobre o Código de Ética Farmacêutica, o Código de Processo Ético e estabelece as infrações e as regras de aplicação das sanções disciplinares
Presidência da República Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos	Lei Federal nº 13.021 de 8 de agosto de 2014	Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas.
ANVISA	RDC n° 98, de 1° de agosto de 2016	Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências
ANVISA	RDC n° 135, de 8 de fevereiro de 2017	Altera a Portaria SVS/MS nº 29, de 13 de janeiro de 1998, que aprova o regulamento técnico referente a alimentos para fins especiais, para dispor sobre os alimentos para dietas com restrição de lactose
Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS nº 2.501, de 28 de setembro de 2017	Revoga as Portarias que menciona

Órgão Responsável	Documento	Descrição
Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS de Consolidação nº 1, de 28 de setembro de 2017	Consolidação das normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde.
Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017	Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde
CFF	Resolução nº 675 de 31 de outubro de 2019	Regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CFF – Conselho Federal de Farmácia; RDC - Resolução da Diretoria Colegiada, GM/MS- Gabinete do Ministro/ Ministério da saúde. (CFF, 2020; SLEGIS,2020).

federal nº 8.080, determina como campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS), a "formulação da política de medicamentos" e atribui ao setor saúde a responsabilidade pela "execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica" (BRASIL, 1990).

Em 1997, o artigo 1º da resolução nº 300 do CFF, determina a Unidade Hospitalar como unidade clínica, cuja assistência técnica ou administrativa teria como gestor um profissional farmacêutico (CFF, 1997). No mesmo ano, a lei federal 6431 dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de controle de infecções hospitalares pelo país. Nesse contexto, o farmacêutico tem o papel de promover o uso racional de antimicrobianos e, juntamente com a comissão de farmácia de terapêutica, definir políticas voltadas para esses insumos (BRASIL, 1997; Dantas, 2011).

Por meio da portaria GM/MS nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, pode-se perceber que a preocupação com o cuidado ao paciente torna-se explícita. Essa portaria tem como propósito "garantir segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos e também a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais" (MS, 1998b). Também em 1998, a portaria nº 344 publicada em 12 de maio, aprova o regulamento técnico relacionado a substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Essa portaria propicia o uso racional dos medicamentos sujeitos a controle especial, possibilitando melhores resultados na farmacoterapia dos pacientes e consequentemente contribui para melhor qualidade de vida da população (CRFSP, 2017, MS, 1998a).

Em 20 de abril de 2001, o CFF, por meio da resolução nº 357, aprova o regulamento técnico de Boas Práticas em Farmácia (BPF) (CFF, 2001). Em seguida, a resolução nº 338, de 6 de maio de 2004, também corrobora o cuidado ao paciente, pois ela aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica – PNAF, cuja finalidade é contribuir para a melhoria da qualidade de vida da população. Apoia ações de saúde voltadas à promoção do acesso aos medicamentos essenciais e ao uso racional desses medicamentos (MS, 2004).

A seleção dos medicamentos que farão parte do acervo medicamentoso nos sistemas de saúde é componente fundamental da PNAF, a qual possui como eixos norteadores a garantia de acesso e o uso racional dos mesmos (MS, 2004). Assim sendo, é indispensável ao gestor da saúde utilizar estratégias para norteá-lo na tomada de decisão dos medicamentos que irão integrar ao elenco padronizado em sua instituição. Desta forma, a criação de uma Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) é uma estratégia,

adotada como importante instrumento, para que o gestor possa tomar melhores decisões baseado em diretrizes estabelecidas (BAGOZZI et al. 2005).

A composição da Comissão de Farmácia e Terapêutica possui característica multiprofissional e depende da disponibilidade dos recursos humanos existentes na instituição (BAGOZZI et al. 2005). O farmacêutico é um dos principais membros que compõem essa comissão e a resolução nº 449, de 24 de outubro de 2006, dispõe sobre suas atribuições (CFF, 2006).

A resolução nº 476, de 28 de maio de 2008, do CFF, regulamenta o registro, guarda e manuseio de informações importantes na prática de assistência farmacêutica nos registros de saúde. Essa resolução auxilia nos cuidados farmacêuticos relacionados à farmácia clínica, pois é necessária a formação de um banco de dados sobre utilização de medicamentos, como instrumento para promoção do uso racional de medicamentos (CFF, 2008).

A portaria GM/MS nº4.283, de 30 de dezembro de 2010, aprova as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia. Essa portaria reúne elementos necessários à efetiva implementação de ações, capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população, otimizando resultados clínicos, econômicos e aqueles relacionados à qualidade de vida dos usuários (MS, 2010).

A portaria do MS nº 2928, de 12 de dezembro de 2011, verifica a possibilidade dos entes federativos ampliarem o acesso do usuário à assistência farmacêutica, desde que questões de saúde pública a justifiquem. (MS, 2011).

O Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), instituído pela portaria nº 529, de 1 de abril de 2013, assim como a RDC da ANVISA nº 36, de 25 de julho de 2013 auxiliam a implantação dos serviços clínicos farmacêuticos, por contribuírem para a qualificação do cuidado em saúde, além de promover e apoiar a implementação de iniciativas voltadas à segurança do pacientes em diferentes áreas de atenção, organização e gestão de serviços de saúde (MS, 2013; ANVISA 2013).

Também em 2013, ocorreu a publicação da resolução nº 585/2013 do CFF, que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico. A partir de sua instituição, o farmacêutico pode: estabelecer uma relação de cuidado ao paciente; atuar planejando a farmacoterapia em conjunto com a equipe multidisciplinar do hospital; analisar a prescrição médica e, caso necessário, emitir pareceres, ter acesso ao prontuário dos pacientes, avaliar resultados de exames clínico-laboratoriais; dentre outros (CFF, 2013a).

A resolução do CFF 586, de 29 de agosto de 2013, regulamenta a prescrição farmacêutica, em consonância com as tendências de maior integração da profissão farmacêutica com as demais profissões da área da saúde. Essa resolução reforça a missão de zelar pelo bem estar da população e de propiciar a valorização técnico-científica e ética do farmacêutico (CFF, 2013b).

Outras normas legais relacionadas diretamente às atribuições clínicas do farmacêutico, de acordo com a normativa elaborada são: Resolução nº 596, de 21 fevereiro de 2014, do CFF e a Lei federal nº 13.021 de 8 de agosto de 2014, que dispõem sobre o código de ética farmacêutico e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Ambas as normas legais objetivam melhorar a qualidade dos atendimentos prestados aos pacientes (CFF, 2014; BRASIL, 2014).

Finalizando, como principais normas legais envolvidas diretamente com os serviços clínicos farmacêuticos, cita-se a resolução nº 675 de 31 de outubro de 2019, do CFF, que regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva e dá outras providências. A atuação do farmacêutico no cuidado ao paciente crítico em unidade de terapia intensiva, no que diz respeito à segurança

do paciente, à gestão da qualidade e à eficiência, aumentou a demanda por esse profissional como parte integrante da equipe multiprofissional. Como reflexo de todo esse movimento e com o crescimento da atuação clínica do farmacêutico, cada vez mais se faz necessária a especialização em áreas de cuidado ao paciente crítico, a fim de ampliar a capacidade desse profissional impactar positivamente nos serviços, contribuindo para melhorar os resultados clínicos, econômicos e humanísticos (CFF, 2019).

O **Quadro 2** apresenta as normas legais revogadas e que foram marcos importantes para os serviços farmacêuticos referentes à farmácia clínica.

Quadro 2. Legislações revogadas que foram marcos importantes para os serviços farmacêuticos referentes a farmácia clínica.

Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS nº 3.916, de 30 de outubro de 1998	Aprova a Política Nacional de Medicamentos (PNM), que tem como propósito "garantir segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, e também a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais
ANVISA	RDC nº 135, de 29 de maio de 2003	Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos e apresenta como um dos objetivos garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos genéricos, bem como sua intercambialidade com os respectivos produtos de referência
ANVISA	RDC nº 138, de 29 de maio de 2003	Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos
CFF	Resolução nº 476, de 28 de maio de 2008	Regulamenta o registro, a guarda e o manuseio de informações resultantes da prática de assistência farmacêutica nos registros de saúde
Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS nº 4283, de 30 de dezembro de 2010	Aprova as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações do serviço de farmácia no âmbito hospitalar
Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS nº 4279, de 30 de dezembro de 2010	Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)
Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS nº 2928, de 12 de dezembro de 2011	Dispõe sobre os § 1º e 2º do artigo nº 28 do Decreto nº 7508, de 28 de junho de 2011, que tratam sobre a possibilidade dos entes federativos ampliarem o acesso do usuário à assistência farmacêutica, desde que questões de saúde pública justifiquem, e a competência do Ministério da Saúde de estabelecer regras diferenciadas de acesso a medicamentos de caráter especializado
Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS nº 1.820, de 13 de agosto de 2009	Dispõe sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde
Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS nº 529, de 1º de abril 2013	Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP)
Ministério da Saúde Gabinete do Ministro	Portaria GM/MS nº 941, de 17 de maio de 2013	Altera e acresce dispositivo ao art. 8º da Portaria nº 529/GM/MS, de 1º de abril de 2013, que institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP)

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CFF – Conselho Federal de Farmácia; RDC - Resolução da Diretoria Colegiada; GM/MS- Gabinete do Ministro/ Ministério da Saúde.

Cabe ressaltar que o presente estudo não teve intenção de esgotar a busca e apresentação do arcabouço legal existente, mas buscou contemplar as principais normas e documentos técnicos disponíveis para a atuação clínica do farmacêutico. Além disso, devido às constantes atualizações das normas legais e publicações de diretrizes e documentos técnicos é dever do profissional comprometido com a técnica e a ética manter-se atualizado, a fim de aprimorar sempre o seu desempenho profissional (CFF, 2014).

CONCLUSÃO

A regulamentação dos serviços clínicos farmacêuticos é muito importante para subsidiar a implantação e consolidação desses serviços, que se tornaram uma necessidade social. A elaboração de um instrumento, a partir deste estudo, viabiliza a normatização dos serviços clínicos farmacêuticos e a padronização das atividades, através das regras e diretrizes que envolvem esses serviços de maneira geral. A partir deste estudo, foi possível realizar um compilado da legislação que rege a profissão farmacêutica, para que o farmacêutico possa atuar, com maior segurança e respaldo legal, sem ultrapassar os limites de sua área de atuação, nem deixar de executar alguma atividade de sua competência.

AGRADECIMENTOS: UFSJ e à Pró- Reitoria de Extensão (PROEX), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Código de Financiamento 001).

CONFLITO DE INTERESSE: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html. Acesso em: 10 out. 2020.

ALVES, F.A.D.L.; LOCATELLI, J. Farmácia clínica em pacientes críticos. In: FERRACINI, F.T.; FILHO, W.M. B, editors. Farmácia Clínica: Segurança na Prática Hospitalar. São Paulo: Editora Atheneu; 2011.

BAGOZZI, R.P, ASCIONE, F.J, MANNEBACH, M.A. Interrole relationships in hospital based Pharmacy and Therapeutics Committee decision making. Journal Health Psychol, v.10, n.1, p. 45–64, 2005.

BALDONI, A.O.; OBRELI-NETO, P.R.; GUIDONI, C.M.; PEREIRA, L.R.L. Perspectives for Clinical Pharmacy in Brazil. Journal of Applied Pharmaceutical Science, v. 2, n.1, p. 45-46, 2016.

BRASIL. Decreto nº 20.377, de 8 de setembro de 1931. Aprova a regulamentação do exercício da profissão farmacêutica no Brasil. Brasília, DF, 1931.

BRASIL. Decreto nº 85.878, de 7 de abril de 1981. Estabelece normas para execução da Lei nº 3.820, de 11 de novembro de 1960, sobre o exercício da profissão farmacêutica, e dá outras providências. Brasília, DF, 1981.

BRASIL. Lei federal nº 3820, de 11 de novembro de 1960. Cria o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Farmácia, e dá outras providências. Brasília, DF, 1960.

BRASIL. Lei federal nº 808, artigo nº 6, de 19 de setembro de 1990. Determina como campo de atuação do SUS, a "formulação da política de medicamentos" e atribui ao setor saúde a responsabilidade pela execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica. Brasília, DF, 1990.

BRASIL. Lei 9.431, de 6 de janeiro de 1997. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do País. Brasília, DF, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, DF, 1998a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3916, de 30 de outubro de 1998. Dispõe sobre "garantir segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos e também a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais". Brasília, DF, 1998b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 338, de 6 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Brasília, DF, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 4.283, de 30 de dezembro de 2010, aprova as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia no âmbito dos hospitais. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2928, de 12 de dezembro de 2011. Verifica a possibilidade dos entes federativos ampliarem o acesso do usuário à assistência farmacêutica, desde que questões de saúde pública justifiquem, e a competência do Ministério da Saúde de estabelecer regras diferenciadas de acesso a medicamentos de caráter especializado. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Lei Federal nº 13021 de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Brasília, DF, 2014.

CARDOSO, C.A.R; SILVA, L.C. A importância da qualidade na farmácia hospitalar e seu papel no processo de acreditação hospitalar. Revista Cientifica UMC. v.1, n.1, p.1-15, 2016.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 300, de 30 de janeiro de 1997. Regulamenta o exercício profissional em Farmácia e unidade hospitalar, clínicas e casa de saúde de natureza pública ou privada. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/357.pdf. Acesso em: 10 out. 2020.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 357, de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico de Boas Práticas em Farmácia. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/357.pdf. Acesso em: 10 out. 2020.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf. Acesso em: 10 out. 2020 a.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 586, de 26 de setembro de 2013. Regulamenta a prescrição farmacêutica dá outras providências. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/586.pdf. Acesso em: 10 out. 2020 b.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 476, de 28 de maio de 2008. Regulamenta o registro, guarda e manuseio de informações importantes na prática de assistência farmacêutica nos registros de saúde. Disponível em: https://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelink.php?numlink=1-176-34-2008-05-28-476. Acesso em: 10 out. 2020.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 596, de 21 de maio de 2014. Dispõe sobre o Código de Ética Farmacêutica, o Código de Processo Ético e estabelece as infrações e as regras de aplicação das sanções disciplinares. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/596.pdf. Acesso em: 10 out. 2020.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual . Conselho Federal de Farmácia. – Brasília, 2017.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. . Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 675, de 31 de outubro de 2019. Regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências. Disponível em: http://www.crfsp.org.br/noticias/10948-cff-regulamenta-asatribui%C3%A7%C3%B5es-do-farmac%C3%AAutico-cl%C3%ADnico-em-uti%20.html. Acesso em: 10 out. 2020.

CRFSP. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Manual de orientação ao farmacêutico. 1º ed. São Paulo, 2017.

CRFSP. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Farmácia Clínica. 2º ed. São Paulo, 2019.
COUTO, R.C.; PEDROSA, T.G.M. Erros acontecem: a força da transparência no enfrentamento dos eventos adversos assistenciais em pacientes hospitalizados. Instituto de Estudos de Saúde Suplementar. v.1, n.1, p. 1- 49, 2016.

COSTA, D.G.; MOURA, G.M.S.S.; MORAES, M.G.; SANTOS J.L.G.; MAGALHÃES, A.M.M. Atributos de satisfação à segurança e qualidade percebidos na experiência do paciente hospitalizado. Revista Gaúcha de Enfermagem, v.1, n.1, p. 1-9, 2019.

DANTAS, S.C.C. Farmácia e controle das infecções hospitalares. Pharmacia Brasileira, v.80, n.1, p. 1-20, 2011.

FERRACINI, F.T. Intervenção Farmacêutica: Prática Farmacêutica no Ambiente Hospitalar do Planejamento a Realização. 2ª ed., São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

FERREIRA, T.B. Farmácia clínica: Uma perspectiva de maior eficácia e segurança no tratamento do paciente hospitalizado. EFDeportes, v.1, n.178, p.1, 2013.

FERNANDÉZ, M.J.H.; BAENA-CAÑADA, J.M.; BAUTISTA, M.J.M.; ARELLANO, E.A.; PALACIOS, M.V.G. Impact of computerized chemotherapy prescriptions on the prevention of medication errors. Clinical and Translational Oncology, v.8, n.11, p. 821-25, 2006.

FREITAS, O.; CHAUD, M.V.; UETA, J.; SHUHAMA, I.K. O farmacêutico e a farmácia: Uma análise retrospectiva e prospectiva. Revista Pharmacia Brasileira, v.30, p.85-87, 2002.

MAKARY, M.A.; DANIEL, M. Medical error – the third leading cause of death in the US. BMJ. 353: i2139, 2016.

MANZO, B. F. Implicaciones del proceso de acreditación para los pacientes desde la perspectiva de los profesionales de enfermería. Enfermería global. Murcia, v.25, n.1, p.262-71, 2012.

MIKEAL, R.L.; BROWN, T.R.; LAZARUS, H.L.; VINSON, M.C. Quality of Pharmaceutical Care in Hospitals. American Journal of Hospital Pharmacy, v.32, n.6, p.567-574, 1975.

OLIBONI, L.S.; CAMARGO, A.L. Validação da prescrição oncológica: o papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. Rev. HCPA, v. 29, n. 2, 147-152, 2009.

SOUSA, P.; MENDES, W. Segurança do paciente: criando organizações de saúde seguras. 2ª ed., Rio de Janeiro: Fio Cruz, 2019.

Brazilian Journal of
HEALTH AND PHARMACY

Quantificação simultânea de efavirenz, lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila em comprimidos de dose fixa combinada por cromatografia a líquido de alta eficiência

Simultaneous quantitation of efavirenz, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate in fixed dose combination tablet by high performance liquid chromatography.

Paula C. R. Enéas[1], André L. O. Costa[1], Danielle E. R. Souza[1], Jessica C. Alvesa, Milena Magalhães[b], Sílvia L. Fialho[b], Isabela C. César[1*], Gerson A. Pianetti[1].

[1] Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

[2] Divisão de Desenvolvimento Farmacotécnico, Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, MG, Brasil

***Autora correspondente:** Profa. Isabela da Costa César. ORCID 0000-0003-1349-9413
Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, cep: 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: isacesar@gmail.com. Tel: (31) 3409-6958

Recebido: 03/10/20; Aceito: 05/12/20

Citar: ENÉAS, P.C.R.; Costa, A.L.O.; Souza, D.E.R.; Alves, J.C.; Magalhães, M.; Fialho, S.L.; César, I.C.; Pianetti, G.A. Quantificação simultânea de efavirenz, lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila em comprimidos de dose fixa combinada por cromatografia a líquido de alta eficiência. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 4, p. 38-50, 2020. DOI: https://doi.org/10.29327/226760.2.4-5

RESUMO

O regime terapêutico para o tratamento da AIDS utilizando efavirenz, lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila tem demonstrado eficácia e segurança. Neste trabalho, um método analítico foi desenvolvido e validado para a quantificação simultânea de efavirenz (EFV), lamivudina (3TC) e fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) em comprimidos de dose fixa combinada. A análise por cromatografia a líquido de alta eficiência foi realizada em coluna de fase reversa Sun Fire® C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 µm) a 30 °C, com 20 µL de volume de injeção e detecção a 260 nm. A fase móvel, composta por metanol e solução tampão acetato pH 5,4, foi utilizada em vazão de 1,0 mL/min, sob gradiente. Foi obtida linearidade adequada na faixa de 66 a 198 µg/mL para EFV, 66 a 198 µg/mL para 3TC e 33 a 99 µg/mL para TDF. Os valores de desvio padrão relativo foram inferiores a 5% e recuperações médias no intervalo de 98% a 102%, confirmando a precisão e a exatidão do método, respectivamente. Além disso, o método desenvolvido mostrou-se seletivo e robusto, podendo ser aplicado com sucesso a análises rotineiras de controle de qualidade.

Palavras-chave: Efavirenz; lamivudina; fumarato de tenofovir desoproxila; antiretroviral; validação; CLAE.

ABSTRACT

The therapeutic regimen for the treatment of AIDS using efavirenz, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate has demonstrated efficacy and safety. In this work, an analytical method was developed and validated for simultaneous quantitation of efavirenz (EFV), lamivudine (3TC) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in fixed-dose combination tablet. Analysis by high performance liquid chromatography was performed using a reversed phase column Sun Fire® C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 µm) at 30 °C, 20 µL injection volume and detection at 260 nm. The mobile phase, composed of acetate buffer pH 5.4 and methanol, was employed at 1.0 mL/min flow rate and gradient elution. Adequate linearity was obtained in the range from 66 to 198 µg/mL for EFV, 66 to 198 µg/mL from 3TC and 33 to 99 µg/mL for TDF. Relative

standard deviation values were lower than 5% and mean recoveries were within 98% to 102%, confirming the precision and accuracy of the method, respectively. In addition, the developed method showed to be selective and robust and can be successfully applied for routine quality control analysis.

Keywords: Efavirenz; lamivudine; tenofovir disoproxil fumarate; antiretroviral; validation; HPLC.

INTRODUÇÃO

Diversas combinações e esquemas terapêuticos de antirretrovirais (ARV) são utilizados no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) com o objetivo de alcançar o máximo benefício e diminuir o risco do desenvolvimento de resistência viral. A otimização da terapia consiste em estabelecer doses ideais dos fármacos, reduzir o número de unidades posológicas e elaborar formulações adequadas. Constantemente, busca-se melhorar a biodisponibilidade, desenvolver novos fármacos e novas combinações medicamentosas, de modo a aumentar a eficácia, a conveniência, a durabilidade, a estabilidade, o custo e a tolerabilidade dos pacientes aos esquemas terapêuticos (CLERCQ, 2009; GOMES et al., 2009).

Em estudo observacional, Maggiolo e Suter (2003) concluíram que a terapia ARV ideal deve ser constituída em não mais que duas formas farmacêuticas por dia, de pequenas dimensões, em administração diária única e sem interferência com a alimentação. Outros trabalhos demonstram que quanto mais simples o esquema terapêutico, maior é a probabilidade de adesão do paciente ao tratamento (AMBERBIER et al., 2008; BARTLETT, 2002; CHESNEY, 2003; LANIECE et al., 2003; MOLINA, 2008, PARIENTI et al., 2009; ROSENBACH et al., 2004). A associação de fármacos em dose fixa e combinada tem grande aplicação e aceitação nesse sentido, uma vez que proporciona administração com menor frequência de formas farmacêuticas, além de oferecer comodidade e maior adesão do paciente.

O esquema terapêutico com efavirenz (EFV), lamivudina (3TC) e fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) tem demonstrado eficácia e segurança no tratamento da AIDS (GALLANT et al., 2004; ARRIZABALAGA et al., 2007; CASSETI et al., 2007; DIOP et al., 2012). Os três fármacos atuam, respectivamente, como inibidores não nucleosídeo, nucleosídeo e nucleotídeo da transcriptase reversa e são recomendados em terapias iniciais ARV, conforme diretrizes da OMS, do FDA e do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013; FDA, 2006; WHO, 2010).

As moléculas de EFV, 3TC e TDF (Figura 1) são estruturalmente distintas e apresentam propriedades físico-químicas diferenciadas. O EFV é um fármaco hidrofóbico com pKa 10,2 (MAURIN et al., 2002; MOFFAT et al., 2004). A 3TC é um análogo da desoxicitidina, possui pKa 4,3 e permanece primariamente na forma não-ionizada em soluções aquosas (CIHLAR et al., 2002; MOFFAT et al., 2004). O TDF, análogo da adenina 5' monofosfato, é um pró-fármaco lipofílico, pKa 3,75, biodisponível na forma de tenofovir (CIHLAR et al., 2002; GALLANT e DERESINSKI, 2003; SHARMA e MEHTA, 2010).

Diante das diferentes características físico-químicas dos fármacos, evidencia-se a necessidade de um método analítico simples, rápido e eficiente, aplicável ao controle de qualidade e que viabilize o estudo e a fabricação de comprimidos com associação dos ARV. Neste trabalho, um método por cromatografia a líquido de alta eficiência foi desenvolvido e validado para quantificação simultânea de EFV, 3TC e TDF em comprimidos de dose fixa combinada.

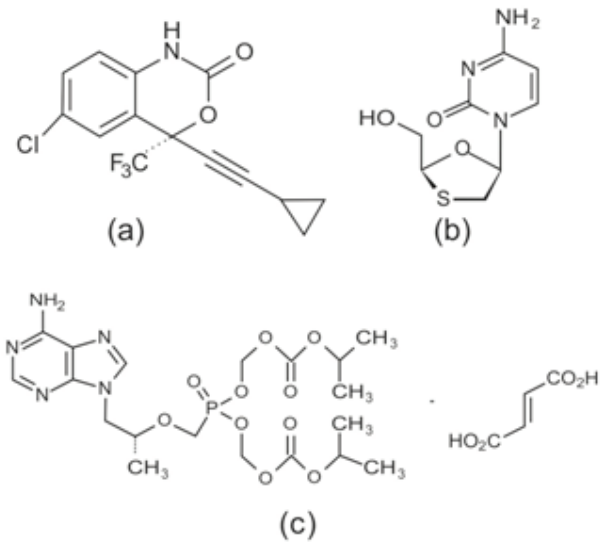

Figura 1. Estruturas químicas de efavirenz (a), lamivudina (b) e fumarato de tenofovir desoproxila (c).

METODOLOGIA

Materiais

Comprimidos e excipientes

Comprimidos revestidos de dose fixa combinada contendo 66 mg de EFV, 33 mg de 3TC e 33 mg de TDF foram produzidos na Divisão de Desenvolvimento Farmacotécnico e Biotecnológico da Fundação Ezequiel Dias (FUNED), Minas Gerais, Brasil. Os comprimidos foram produzidos por compressão indireta, em que grânulos de EFV foram obtidos por via úmida. As matérias-primas utilizadas foram EFV (Nortec Química S.A., Rio de Janeiro, Brasil), TDF (Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil e Blanver, Itapevi, São Paulo, Brasil) e 3TC (Coben Pharmaceutical Co., Zhejiang, China). Os excipientes utilizados foram celulose microcristalina 102 (diluente; Blanver Farmoquímica Ltda, Brasil), croscarmelose sódica (desintegrante; Colorcon do Brasil Ltda, Brasil), laurilsulfato de sódio (tensoativo; Cognis Brasil Ltda, Brasil), estearato de magnésio (lubrificante; Magnesia, Alemanha) e amido parcialmente pré-gelatinizado (aglutinante; Colorcon do Brasil Ltda, Brasil).

Reagentes e substâncias químicas de referência

Os reagentes grau cromatográfico e analítico empregados foram metanol (J.T. Baker, México), ácido acético (Sigma-Aldrich, Alemanha), acetato de amônio (Sigma -Aldrich, Alemanha) e ácido trifluoroacético (Tedia, EUA). Água purificada foi produzida pelo sistema Direct-Q3 Millipore® (Bedford, USA). As substâncias químicas de referência foram provenientes da Farmacopeia Americana: efavirenz lote F0G376, teor 99,8%; lamivudina lote H0I378, teor 99,7% e fumarato de tenofovir desoproxila lote F0J134, teor 99,1%.

Preparação das soluções

A solução padrão estoque, a solução padrão diluída, a solução amostra e a solução placebo foram utilizadas nas etapas de desenvolvimento e validação do método analítico e foram preparadas conforme descrito a seguir.

Solução padrão estoque

Aproximadamente 66 mg de EFV, 33 mg de 3TC e 33 mg de TDF foram transferidos separadamente para balões volumétricos de 50 mL. Adicionaram-se 40 mL de metanol, submeteu-se a banho de ultrassom (Bransonic 220) por cinco minutos e o volume foi completado com o mesmo solvente.

Solução padrão diluída

Transferiram-se 5 mL de cada solução *Solução padrão estoque* para um único balão volumétrico de 50 mL. O volume foi completado com a fase móvel inicial (mistura de metanol e solução tampão acetato pH 5,4; 30:70, v/v). As concentrações finais de 132,0 µg/mL para EFV e 66,0 µg/mL para 3TC e TDF foram consideradas como concentrações de trabalho.

Solução amostra

O peso médio foi determinado empregando-se vinte comprimidos revestidos contendo 66 mg de

EFV, 33 mg de 3TC e 33 mg de TDF. Em seguida, os comprimidos foram pulverizados e quantidade de pó equivalente ao peso médio referente a uma unidade foi transferida para balão volumétrico de 50 mL. Acrescentaram-se 40 mL de metanol e, após agitação em banho de ultrassom por 20 minutos, o volume foi completado com o mesmo solvente e filtrado em papel de filtro quantitativo. A solução obtida foi diluída com fase móvel inicial até a concentração de 132,0 µg/mL para EFV e 66,00 µg/mL para 3TC e TDF. A solução resultante foi filtrada em membrana de 0,45 µm.

Solução placebo

Quantidade de pó de placebo equivalente ao peso médio referente a uma unidade foi transferida para balão volumétrico de 50 mL. Acrescentaram-se 40 mL de metanol e, após agitação em banho de ultrassom por 20 minutos, o volume foi completado com o mesmo solvente e filtrado em papel de filtro quantitativo. Transferiram-se 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completou-se o volume com fase móvel inicial e, em seguida, a solução foi filtrada em membrana de 0,45 µm.

Solução tampão acetato pH 5,4

Dissolveram-se 7,7 g de acetato de amônio em 1 L de ácido acético diluído 0,1% (v/v). O pH da solução foi ajustado para 5,4 com ácido acético concentrado, com auxílio de pHmetro (Metrohm Herisau E510).

Condições cromatográficas

Utilizou-se cromatógrafo a líquido de alta eficiência Hewlett Packard (HP 1100), equipado com bomba quaternária, forno de coluna, injetor automático, detector de arranjo de diodos (DAD). Os dados cromatográficos foram obtidos e processados no *software* HP ChemStation®. As análises quantitativas foram realizadas em coluna cromatográfica de fase reversa Sun Fire® C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 µm) a 30 °C e com 20 µL de volume de injeção. A fase móvel, composta de metanol e solução tampão acetato pH 5,4, foi utilizada em vazão de 1,0 mL/min sob gradiente (Tabela 1). Os espectros de absorção no ultravioleta de soluções metanólicas dos três ARV foram obtidos por meio do detector DAD para avaliação dos comprimentos de onda máximos de absorção.

Tabela 1. Gradiente da fase móvel para quantificação de EFV, 3TC e TDF em comprimidos de dose fixa combinada.

Intervalo de tempo (min)	% MeOH	% Tampão acetato
0 - 4	30	70
4 - 6	30 → 85	70 → 15
6 - 13	85	15
13 - 14	85 → 30	15 → 70
14 - 15	30	70

Validação do método analítico

O método analítico foi validado conforme a Resolução RE nº 166 de 24 de julho de 2017 da Anvisa e o Guia ICH Q2 (R1) (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) (BRASIL, 2017; ICH, 2005). Os parâmetros de validação avaliados foram: seletividade, linearidade, precisão, exatidão, robustez, limite de detecção e de quantificação.

Seletividade

A seletividade do método foi determinada pela

análise de possíveis interferentes presentes na mistura excipientes da formulação (placebo) sujeitos à coeluição com os analitos de interesse. Para isso, o cromatograma proveniente da *Solução amostra* foi comparado ao da *Solução placebo*. Além disso, a pureza espectral dos picos de EFV, 3TC e TDF foi avaliada no cromatograma da *Solução amostra* com auxílio do detector de arranjo de diodos (DAD).

Linearidade

As curvas analíticas de EFV, 3TC e TDF foram estabelecidas a partir de três soluções padrão de EFV 660,0 µg/mL, 3TC 330 µg/mL e TDF 330 µg/mL preparadas em metanol. Alíquotas dessas soluções foram diluídas em fase móvel, de forma a obter onze concentrações diferentes, na faixa de 50% a 150% da concentração de trabalho de EFV (132 µg/mL), 3TC (66 µg/mL) e TDF (66 µg/mL). As relações entre as áreas dos picos cromatográficos e as concentrações dos analitos foram submetidas à análise de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados. O ajuste dos dados ao modelo de regressão, o coeficiente de correlação (*r*), o intercepto, a inclinação da curva e a aleatoriedade dos resíduos foram verificados.

Precisão

A precisão foi definida pelas análises de repetibilidade (intra-dia) e precisão intermediária (inter-dias), a partir da quantificação dos fármacos na concentração de trabalho (132 µg/mL para EFV e 66 µg/mL para 3TC e TDF) em seis amostras e em três dias consecutivos (n=18). A precisão intra-dia foi avaliada pelas medições do desvio-padrão relativo das determinações diárias, enquanto a precisão inter-dias foi verificada pelo desvio-padrão relativo de todos os resultados.

Exatidão

Quantidades conhecidas de cada fármaco foram adicionadas a misturas dos componentes da formulação (excipientes) com o intuito de determinar a porcentagem de recuperação. O experimento foi executado em triplicata em três níveis, correspondentes a 80%, 100% e 120% da concentração de trabalho. A recuperação foi expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a respectiva concentração teórica de acordo com a Equação 1.

$$\%\ Recuperação = \frac{Concentraçãomédiaexperimental}{Concentraçãoteórica} \times 100 \qquad (1)$$

Limite de detecção e de quantificação

O limite de detecção (LD) corresponde à menor quantidade do analito que se pode detectar nas condições experimentais do método. O limite de quantificação (LQ) representa a menor quantidade do analito que se pode quantificar com adequada precisão e exatidão. Esses parâmetros foram estimados pelo desvio padrão do intercepto (*sa*) e inclinação da curva analítica (*b*) dos fármacos (Equações 2 e 3). Em seguida, s*oluções padrão* de cada fármaco foram preparadas nas concentrações de LQ e de LD estimadas e diluições sucessivas foram realizadas até a obtenção de uma relação entre sinal e ruído próxima de 3 para o LD e próxima de 10 para o LQ. Ao encontrar a relação sinal/ruído esperada para o LQ e LD, a solução foi injetada cinco vezes no cromatógrafo e determinado o DPR das áreas obtidas.

$$LD = 3{,}3s_{_d}/b \qquad (2)$$

$$LQ = 10s_{_d}/b \qquad (3)$$

Robustez

Os efeitos de sete variáveis (temperatura do forno da coluna, pH da solução tampão acetato, vazão da fase móvel, comprimento de onda, marca da coluna, modelo do cromatógrafo e tempo de agitação em banho de ultrassom) foram estudados por análise multivariada e a influência de cada uma delas foi identificada e ordenada (GREEN, 1996; YOUDEN e STEINER, 1975). O delineamento experimental incluiu oito análises, conforme demonstrado na matriz dos fatores (Tabela 2), sendo os parâmetros nominais identificados pelas letras maiúsculas e os parâmetros variados pelas letras minúsculas.

Tabela 2. Matriz de fatores para avaliação da robustez do método analítico.

Fator	Combinação ensaiada							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Temperatura do forno da coluna (°C)	A	A	A	A	a	a	a	a
pH do tampão acetato	B	B	b	b	B	B	b	b
Vazão da fase móvel (mL/min)	C	c	C	c	C	c	C	C
Comprimento de onda (nm)	D	D	d	d	d	d	D	D
Tempo de agitação no ultrassom (min)	E	e	E	e	e	E	e	E
Marca da coluna	F	f	f	F	F	f	f	F
Equipamento	G	g	g	G	g	G	G	g
Resultados	s	t	u	v	w	x	y	z

Fatores A: 30 °C, a: 25 °C, B: 5,4, b: 5,7, C: 1,0 mL/min, c: 1,2 mL/min, D: 260 nm, d: 262 nm, E: 20 min, e: 15 min, F: Sun Fire® (C18 250 x 4,6 mm, 5 µm), f: Zorbax Eclipse® (C18 250 x 4,6 mm, 5 µm), G: HP 1100 e g: HP 1200. Resultados s, t, u, v, w, x, y, e z avaliados em relação ao teor (%), tempo de retenção (min), número de pratos teóricos, e fator de cauda.

Os resultados de cada experimento foram avaliados em relação ao teor, tempo de retenção, eficiência da coluna (representada pelo número de pratos teóricos, N) e fator de cauda. Estimou-se o efeito de cada fator pela diferença entre a média dos resultados das análises com o parâmetro nominal (letras maiúsculas) e a média daqueles com o parâmetro variado (letras minúsculas). Assim, o efeito da temperatura do forno da coluna, por exemplo, foi estimado de acordo com a Equação 4.

$$Efeito\ \frac{A}{a} = \frac{s+t+u+v}{4} - \frac{w+x+y+z}{4} \qquad (4)$$

As diferenças mais relevantes indicaram que os fatores correspondentes têm maior influência que os outros sobre a precisão do método. Essas influências são consideradas relevantes se o valor absoluto do efeito é superior à expressão $s\sqrt{2}$, em que s é o desvio padrão obtido das oito determinações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os espectros de absorção no ultravioleta de soluções metanólicas dos três ARV (EFV 10 µg/mL, 3TC 10 µg/mL e TDF 20 µg/mL) apresentaram picos de absorção em 247 nm, 271 nm e 260 nm, respectivamente (Figura 2). Optou-se pela detecção em 260 nm, uma vez que os ARV em estudo absorvem consideravelmente nesse comprimento de onda. Apesar de não ser o comprimento de onda máximo de EFV e 3TC, foi possível a quantificação com sensibilidade e seletividade adequadas.

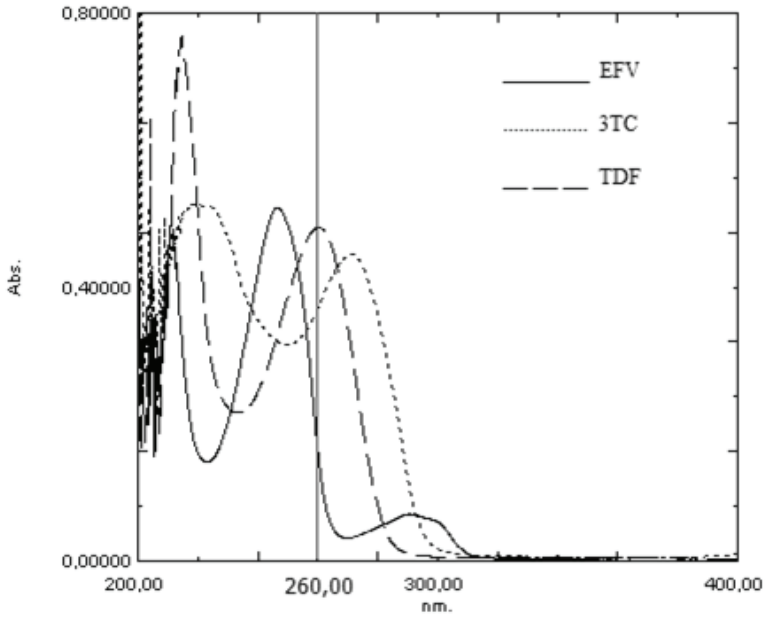

Figura 2. Espectros na região do ultravioleta, de 200 a 400 nm, de EFV, 3TC e TDF em metanol.

Na análise cromatográfica dos ARV, 3TC foi o primeiro fármaco a eluir, seguido de TDF e EFV (Figura 3). A menor afinidade de 3TC pela fase estacionária resultou em menor tempo de retenção (tR = 2,8 min) quando comparada aos fármacos mais hidrofóbicos TDF (tR = 9,2 min) e EFV (tR = 11,0 min). Todos os picos apresentaram resolução, simetria e número de pratos teóricos adequados para análise cromatográfica.

Sharma e Mehta (2010) descreveram método de quantificação simultânea de EFV, 3TC e TDF, por espectrofotometria derivada, pela técnica do ponto de anulação em 291,4 nm, 305,6 nm e 271,4 nm para cada fármaco, respectivamente. Um método por CLAE em fase reversa também foi descrito por Reddiah *et al*. (2012), em modo gradiente e com pH da fase móvel em 3,8. A quantificação por espectrofotometria proposta por Sharma e Mehta (2010) apresenta como desvantagem o fato de não possuir alto nível de especificidade e sensibilidade obtido com CLAE. Já o método de Reddiah *et al*. (2012) possui um tempo de corrida longo (120 min), o que muitas vezes inviabiliza as análises de rotina, quando grandes quantidades de amostras são preparadas.

Mesmo com as características físico-químicas distintas dos fármacos, a seleção do pH da fase móvel e o esquema de gradiente proposto neste estudo permitiram que a análise simultânea de EVF, 3TC e TDF em comprimidos de dose fixa combinada fosse desenvolvida em condições satisfatórias e em curto tempo de corrida cromatográfica (15 min).

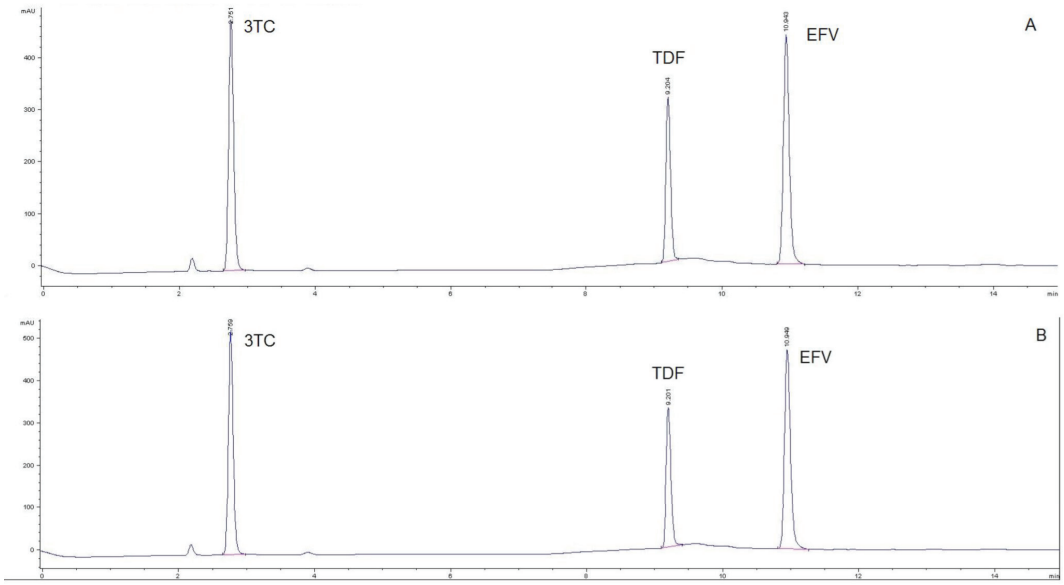

Figura 3. Cromatogramas obtidos para (A) solução amostra dos comprimidos de dose fixa combinada e (B) solução padrão contendo lamivudina a 66 µg/mL (3TC), fumarato de tenofovir desoproxila a 66 µg/mL (TDF) e efavirenz a 132 µg/mL (EFV), obtidos conforme as condições cromatográficas otimizadas.

Seletividade

Entende-se por seletividade a capacidade do método em avaliar, de forma inequívoca, o analito de interesse na presença de componentes que podem interferir na sua determinação em uma matriz complexa (BRASIL, 2017). O estudo da seletividade do método proposto foi realizado por verificação da resposta da matriz (placebo) na detecção dos fármacos. O cromatograma da *Solução placebo* não apresentou interferências nos picos dos ARV, o que demonstra a seletividade do método em relação aos componentes presentes na formulação estudada. Adicionalmente, as purezas espectrais dos picos da *Solução amostra* foram avaliadas com o detector DAD (3TC = 99,95%, TDF = 99,86% e EVF = 99,27%). Os elevados valores de pureza obtidos evidenciam ausência de coeluição de substâncias junto aos fármacos.

Linearidade

As curvas analíticas de EFV, 3TC e TDF indicaram correlação linear adequada entre as concentrações e as áreas dos picos no intervalo de 50% a 150% da concentração de trabalho (Tabela 3). As regressões lineares foram significativas ($p < 0,05$) e os coeficientes de correlação (EFV = 0,9971; 3TC = 0,9983; TDF = 0,9962) foram superiores ao valor recomendado de 0,99 (BRASIL, 2017). O intercepto não foi diferente de zero ($p > 0,05$) e os resíduos apresentaram distribuição aleatória e sem tendências na regressão de todos os fármacos.

Precisão

A precisão da determinação de EFV, 3TC e TDF em comprimidos de dose fixa combinada foi estabelecida em três dias consecutivos de análises e expressa em valores de DPR (Tabela 4). As concentrações médias apresentadas na Tabela 4 estão expressas como porcentagem obtida do valor teórico. Na análise de EFV, 3TC e TDF, nos comprimidos de dose fixa combinada, os valores de DPR para a precisão intra-dia (n=6) foram 1,16%, 1,12% e 1,32%, respec-

Tabela 3. Parâmetros das curvas analíticas de EFV, 3TC e TDF.

Parâmetros da regressão	Resultados		
	EFV	3TC	TDF
Faixa de trabalho (µg/mL)	66 a 198	33 a 99	33 a 99
Coeficiente de correlação (r)	0,9971	0,9983	0,9962
Inclinação ± desvio padrão	25,92 ± 0,36	47,75 ± 0,50	29,80 ± 0,47
Intercepto ± desvio padrão	99,04 ± 49,25	- 8,69 ± 34,92	29,93 ± 32,55

Tabela 4. Resultados da repetibilidade (precisão intra-dia) e da exatidão de EFV, 3TC e TDF em comprimidos de dose fixa combinada.

Fármacos	Efavirenz		Lamivudina		Fumarato de tenofovir desoproxila	
Precisão	Dia	Média ± DPR (%) n=6	Dia	Média ± DPR (%) n=6	Dia	Média ± DPR (%) n=6
	1	102,09 ± 1,16	1	96,55 ± 1,12	1	93,41 ± 1,32
	2	100,79 ± 0,87	2	96,83 ± 1,38	2	93,87 ± 1,37
	3	103,04 ± 1,28	3	95,64 ± 1,46	3	96,54 ± 1,45
Exatidão	Padrão adicionado (µg/mL)	Recuperação ± DPR (%) n =3	Padrão adicionado (µg/mL)	Recuperação ± DPR (%) n =3	Padrão adicionado (µg/mL)	Recuperação ± DPR (%) n =3
	105,6	99,70 ± 0,41	52,8	100,13 ± 0,56	52,8	100,00 ± 0,30
	132,0	100,07 ± 0,92	66,0	100,26 ± 0,01	66,0	99,87 ± 1,28
	158,4	99,53 ± 1,81	79,2	99,88 ± 0,49	79,2	100,83 ± 0,08

tivamente. Para a precisão inter-dias, os valores de DPR (*n*=18) para EFV, 3TC e TDF foram 1,40%, 1,36% e 1,98%, respectivamente. Em todos os casos, os desvios foram menores que 5,0%, o que garante precisão satisfatória do método para doseamento dos ARV (GREEN, 1996).

Exatidão

O método de adição de padrão ao placebo, em três diferentes concentrações, foi utilizado no experimento de exatidão (Tabela 4). As recuperações médias (*n*=9) obtidas para os ARV (EFV = 99,77%, 3TC = 100,09% e TDF = 100,24%) estão compreendidas no intervalo recomendado de 98% a 102% e os valores de DPR foram inferiores a 2,0% (GREEN, 1996). Alternativamente, esses resultados foram comparados ao valor teórico de 100% utilizando o teste *t* de *Student* ($\alpha = 0.05$; G.L. = 8). Os valores de *t* obtidos (EFV = 0,66; 3TC = 0,68 e TDF = 0,89) foram inferiores ao valor crítico *t* 0,05;8= 2,31, o que evidencia não existir diferenças significativas ($p > 0,05$) entre as quantidades de fármacos que foram recuperadas daquelas utilizadas nas contaminações dos placebos.

Limite de quantificação (LQ) e de detecção (LD)

Os valores dos LD e de LQ foram estimados a partir

das curvas analíticas e determinados experimentalmente por diluições sucessivas (Tabela 5). As concentrações obtidas pela relação entre o sinal e o ruído da linha de base foram inferiores às concentrações estimadas por regressão. Mesmo assim, podem-se considerar válidos os resultados experimentais de LD e LQ, uma vez que os valores de DPR de cinco injeções consecutivas foram inferiores a 2% para os ARV. Isso demonstra a reprodutibilidade das respostas nas concentrações experimentais de detecção e quantificação dos fármacos.

Tabela 5. Valores estimados a partir da curva analítica e valores experimentais para os limites de detecção e de quantificação de EFV, 3TC e TDF.

Fármaco	Limite de detecção		Limite de quantificação	
	Estimado pela curva analítica (µg/mL)	Experimental (µg/mL) ± DPR (%)	Estimado pela curva analítica (µg/mL)	Experimental (µg/mL) ± DPR (%)
EFV	45,29	2,78 ± 0,66	137,23	9,28 ± 0,66
3TC	34,86	0,29 ± 1,08	105,64	0,78 ± 0,69
TDF	52,07	0,99 ± 1,27	157,78	6,90 ± 0,45

Robustez

O efeito de cada variável foi verificado em relação aos parâmetros de teor, tempo de retenção, número de pratos teóricos e fator de cauda (Tabela 6), mediante delineamento experimental de combinações por matriz de fatores. As diferenças superiores ao valor crítico ($s\sqrt{2}$, em que s é o desvio padrão obtido nas oito determinações) foram consideradas significativas nas análises.

O parâmetro que mais influenciou a determinação do teor dos ARV foi o tempo de agitação da amostra em banho de ultrassom. A solubilização do fármaco é condição essencial para a análise cromatográfica e constitui-se em um parâmetro crítico na determinação do teor. A redução do tempo de agitação para 15 min prejudicou a extração dos fármacos no solvente orgânico e, por conseguinte, os teores foram significativamente inferiores quando comparados aos resultados do procedimento normal de agitação em 20 min. Recomenda-se que a pulverização dos comprimidos seja feita cuidadosamente até a obtenção de partículas finas e homogêneas e o tempo de extração em metanol seja padronizado e seguido conforme o procedimento descrito no preparo das amostras.

Apesar de possuir a mesma fase estacionária, diâmetro interno e tamanho de partículas, a mudança da coluna provocou alterações no tempo de retenção, no número de pratos teóricos e no fator de cauda dos picos. Essas alterações são normais e esperadas devido à diferença no processo de fabricação de cada coluna, da sílica utilizada como suporte e da manutenção e condições de uso pelos usuários, o que pode promover alterações abruptas da seletividade da fase estacionária em relação ao analito (SNYDER et al., 1997).

A mudança na vazão da fase móvel interferiu diretamente no tR dos ARV. O aumento da vazão da fase móvel promove redução do tempo de retenção e, consequentemente, redução do tempo de corrida (SNYDER et al., 1997).

A temperatura do forno da coluna, o comprimento de onda de detecção e o pH da solução tampão acetato não apresentaram influência significativa nos parâmetros avaliados. A mudança do equipamento também não foi considerada uma variável crítica,

Tabela 6. Efeitos das variáveis estudadas em relação aos parâmetros de teor (%), tempo de retenção (min), eficiência da coluna (N) e fator de cauda.

Variável	EFV				3TC				TDF			
	Teor	tR	N	Fc	Teor	tR	N	Fc	Teor	tR	N	Fc
Forno da coluna (°C) A: 30; a: 25	-0,54	-0,15	8579	0,01	-0,31	-0,09	150	0,00	0,30	-0,05	15020	-0,03
pH do tampão B: 5,4 ; b: 5,7	-0,50	0,03	1641	-0,01	0,77	0,00	120	-0,02	1,10	0,02	-70	-0,02
Vazão (mL) C: 1,0; c: 1,2	0,46	0,94	-2728	0,01	-0,49	0,56	770	0,02	-0,62	0,67	-7398	0,03
λ detecção (nm) D: 260; d: 262	0,30	0,03	-1003	-0,01	0,09	0,02	-104	0,01	0,14	0,01	-1422	-0,01
Tempo ultrassom (min) E: 20 min; e: 15 min	1,50	0,03	-11274	-0,01	1,55	0,01	-72	0,00	2,14	0,01	611	0,01
Coluna F: SunFire; f: Eclipse	1,36	0,98	-13287	-0,04	0,37	0,50	1028	-0,08	1,02	0,34	-10189	-0,09
Modelo equipamento G: HP110; g: HP1200	0,56	- 0,03	-11430	0,04	0,53	0,10	-460	0,02	0,39	0,03	-23731	0,01
Valor crítico (s√2)	1,24	0,73	12372	0,04	1,06	0,39	777	0,05	1,31	0,40	18299	0,06

exceto pela alteração da eficiência na determinação do teor de TDF.

CONCLUSÃO

O método analítico apresentado neste estudo permitiu a quantificação simultânea de EFV, 3TC e TDF em comprimidos de dose fixa e combinada. Apesar das diferenças nas características físico-químicas dos fármacos, a análise por CLAE em fase reversa com gradiente de fase móvel (solução tampão acetato pH 5,4 e metanol) e detecção em 260 nm foi eficiente na separação e quantificação dos ARV.

O método desenvolvido foi seletivo em relação aos demais componentes da formulação e apresentou precisão e exatidão satisfatórias. O tempo de extração dos fármacos é uma variável crítica do procedimento de preparo das amostras, sendo recomendável a pulverização cuidadosa até a obtenção de grânulos finos e homogêneos, de forma a permitir a total solubilização dos analitos. Os limites de detecção e quantificação dos fármacos e as faixas lineares obtidas também foram adequados para as análises simultâneas dos ARV.

O método proposto é de simples execução, rápido e capaz de garantir resultados confiáveis nas análises de rotina de controle de qualidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPEMIG e à Farmacopeia Brasileira pelo suporte financeiro e à Fundação Ezequiel Dias pela parceria no desenvolvimento e produção dos comprimidos.

CONFLITO DE INTERESSE: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

AMBERBIER, A.; WOLDEMICHAEL, K.; GETACHEW, S.; GIRMA, B.; DERIBE, K. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected persons: a prospective study in Southwest Ethiopia. BMC Public Health, v. 8, n. 265, p. 1-9, 2008.

ARRIZABALAGA, J; ARAZO, P.; AGUIRREBENGOA, K.; GARCÍA-PALOMO, D.; CHOCARRO, A.; LABARGA, P.; MUÑOZ-SÁNCHEZ, M. J.; ECHEVARRÍA, S.; OTEO, J. A.; URIZ, J.; LETONA, S.; FARIÑAS, C.; PERALTA, G.; PINILLA, J.; FERRER, P.; ÁLVAREZ, M. L.; IRIBARREN, J. A. Effectiveness and safety of simplification therapy with once-daily tenofovir, lamivudine, and efavirenz in HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART. HIV Clinical Trials, v. 8, n. 5, p. 328-336, 2007.

BARTLETT, J. A. Addressing the challenges of adherence. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, v. 29, suppl. 1, p. S2-S10, 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispões sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, Poder Executivo, de 25 de julho de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV: 2012. 7ª Ed. Brasília, DF, 2012.

CASSETI, J.; MADRUGA, J. V. R.; SULEIMAN, J. M. A. H.; ETZEL, A.; ZHONG, L.; CHENG, A. K.; ENEJOSA, J. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in entiretroviral-naive HIV-1-infected patients. HIV Clinical Trials, v. 8, n. 3, p. 164-172, 2007.

CHESNEY, M. Adherences to HAART regimens. Aids Patient Care and STDs, v. 17, n. 4, p. 169-177, 2003.

CIHLAR, T.; BIRKUS, G.; GREENWALT, D. E.; HITCHCOCK, M. J. M. Tenofovir exhibits low cytotoxicity in various human cell types: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Antiviral Research, v. 54, p. 37-45, 2002.

CLERCQ, E. D. The history of antiretrovirals: key discoveries over the past 25 years. Reviews in Medical Virology, v. 19, p. 287-299, 2009.

DIOP, S. A.; FORTES-DÉGUÉNONVO, L.; SEYDI, M.; DIENG, A. B.; BASSE, C. D.; MANGA, N. M.; DIA, N. M.; NDAW, G.; NDOUR, C. T.; SOUMARÉ, M.; DIOP, B. M.; SOW, P. S. Efficacité et tolerance de l'association ténofovir-lamivudine-éfavirenz chez les patients VIH-1 à la Clinique des maladies infectieuses du CHNU de Fann à Dakar. Bulletin de la Société de pathologie exotique, v. 106, p. 22-26, 2013.

GALLANT, J. E.; DERESINSKI, S. Tenofovir disoproxil fumarate. Clinical Infectious Diseases, v. 37, p. 944-950, 2003.

GALLANT, J. E.; STASZEWSKI, S.; POZNIAK, A. L.; DEJESUS, E. ; SULEIMAN, J. M. A. H.; MILLER, M. D. ; COAKLEY, D. F. ; LU, B. ; TOOLE, J. J. ; CHENG, A. K. Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral naïve patients: a 3 year randomized trial. JAMA, v. 292, p. 191-201, 2004.

GOMES, R. R. F. M.; MACHADO, C. J.; ACURCIO, F. A.; GUIMARÃES, M. D. C. Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia antirretroviral em indivíduos infectados pelo HIV. Caderno de Saúde Pública, v. 25, p. 495-506, 2009.

GREEN, J. M. A practical guide to analytical method validation. Analytical Chemistry, v. 68, p. 305A-309A, 1996.

INTERNATIONAL Conference on Harmonisation – ICH. Validation of analytical procedures: text and methodology (Q2 R1). London, 2005.

MAGGIOLO, F.; SUTER, F. Terapia once-a-day. Read Files – Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS, v. 3, n. 5, p. 2, 2003.

MAURIN, M. B.; ROWE, S. M.; BLOM, K.; PIERCE, M. E. Kinetics and mechanism of hydrolysis of efevirenz. Pharmaceutical Research, v. 19, n. 4, p. 517-521, 2002.

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 3. ed. London: Pharmaceutical Press (PhP), 2004. v. 2, 1935 p.

MOLINA, J. M. Efficacy and safety of once-daily regimens in the treatment of HIV infection. Drugs, v. 68, n. 5, p. 567-578, 2008.

PARIENTI, J. J.; BANGSBERG, D. R.; VERDON, R.; GARDNER, E. M. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. Clinical Infections Diseases, v. 48, n. 4, p. 484-488, 2009.

REDDIAH, C. H. V.; DEVI, P. R.; MUKKANTI, K.; SRINIVASU, P. Development and validation of stability indicating HPLC method for combination tablet dosage form of efavirenz, lamivudine and tenofovir in tablet. International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research, v. 2, n. 1, p. 40-45, 2012.

ROSENBACH, K. A.; ALLISON, R.; NADLER, J. P. Daily dosing of highly active antiretroviral therapy. Clinical Infections Diseases, v. 34, n. 5, p. 686-692, 2002.

SHARMA, R.; MEHTA, K. Simultaneous spectrophotometric estimation of tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine in three component tablet formulation containing efavirenz. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 72, n. 4, p. 527-530, 2010.

SNYDER, L. R.; KIRKLAND, J. J.; GLAJCH, J. L. Practical HPLC method development. 2 ed. New York Wiley Interscience, 1997. 765 p.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Fixed dose combinations, co-packaged drug products and single-entity versions of previously approved antiretrovirals for the treatment of HIV. Rockville, 2006.

WHO – World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. [on line]. Geneva, 2010.

YOUDEN, W. J.; STEINER E. H. Statistical manual of the AOAC – Association of Official Analytical Chemistry. Washington: AOAC, 1975. 88 p.

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

www.crfmg.org.br