

- HENRIQUES, M. G. M. O. et al. Mouse paw edema. A new model for inflammation? *Braz. J. Med. Res.* v. 20, p.243-249, 1987.
- LEVY, L. Carrageenan paw edema in the mouse. *Life Sci.* v.8, p.601-606, 1969.
- MATSUHIRO, B; RIVAS, P.; Second-derivative Fourier transform infrared spectra of seaweed galactans. *Journal of Applied Phycology.* v.5, p.45-51, 1993.
- MCCANDLESS, E.L. & CRAIGIE, J.S. A. *Rev. Plant Physiol.*v.30, p.41-53, 1979.
- RESS, D.A. *Carbohydr. Chem.* v.24. p.267-332, 1969.
- ROCHA, H. A. O. et al. Structural and Hemostatic Activities of a Sulfated Galactofucan from the Brown Alga *Spatoglossum schroederi*. *J. Biol. Chem.* v.280, p.41278-41288, 2005.
- SALVEMINI, D. et al. Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. *Br. J. Pharmacol.* v.118, p.829-838, 1996.
- SAMMONS, J. M. et al. Carrageenan-induced thermal hyperalgesia in the mouse: role of nerve growth factor and the mitogen-activated protein kinase pathway. *Brain Research*, v.876, p.48-54, 2000.
- SCHIMIDT, C. 3,6-Anhydro-D-galactose as a constituent of kappa - carrageenin. *J. Amer. Chem. Soc.*, v.77, p.2837-2839, 1955.
- SEKKAL, M.; LEGRAND, P. A spectroscopic investigation of the carrageenans and agar in the 1500-100 cm<sup>-1</sup> spectral range. *Spectrochim. Acta.* v.49a, p.209-221, 1993.
- SPECTOR, J. Refinement of the coomassie blue method of protein quantification. A simple and linear spectrophotometric assay of 0.5 to 50µg of protein. *Anal. Biochem.* v. 86, p.142-143, 1978.
- TURQUOIS, T.; ACQUISTAPACE, S.; VERA, A. F.; WELTI, D. H. Composition of carrageenan blends inferred from <sup>13</sup>C-NMR and infrared spectroscopic analysis. *Carbohydrate Polymers.* v.31, p.273, 1996.
- VAN DE VALDE, F.; PEREIRA, L.; ROLLEMA, H. S. The revised NMR chemical shift data of carrageenans. *Carbohydrate Research.* v.339, p.2309-2313, 2004.

## INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA SOBRE O TRANSPORTE DE MEDICAMENTOS POR MODAL RODOVIÁRIO

SONJA HELENA MADEIRA MACEDO<sup>1</sup>  
TATIANE RAMOS LÓPEZ GARCÍA<sup>2</sup>

1. Farmácia-Bioquímica, Mestre em Ciência de Alimentos pela Universidade Federal do Amazonas-UFAM.
2. Farmácia-Bioquímica, Mestre em Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos e Cosméticos.

Autor responsável: S.H.M. Macedo E-mail: sonjahm@terra.com.br

### INTRODUÇÃO

As normas farmacêuticas referentes às Boas Práticas de Fabricação (*current Good Manufacturing Practices-cGMP*) surgiram nos Estados Unidos, no ano de 1978, por meio do seu órgão regulador a *Food and Drug Administration (FDA)*, com o intuito de controlar os possíveis desvios no processo de fabricação de produtos farmacêuticos, veterinários e biológicos. Em 2002, além das medidas de inovação tecnológica, foram criados rigorosos programas de reestruturação regulatória, no sentido de se conhecer e orientar o fabricante quanto aos principais riscos de desvios de qualidade, padronizar os controles, elaborar um sistema de qualidade integrado, estabelecer cooperação internacional e de proteção à saúde pública (FDA, 2004). Esses cuidados existem porque, em se tratando de medicamentos, o consumidor não consegue identificar a qualidade do produto que pode-

rá afetar sua saúde, sendo esta atribuição responsabilidade dos órgãos reguladores e do fabricante.

No Brasil, entre 1997 e 1998, o escândalo da falsificação de medicamentos e a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 1999, resultaram na elaboração de normas mais rigorosas no que diz respeito à fabricação, distribuição, transporte e comercialização de produtos farmacêuticos, dando origem a um novo processo na história brasileira no que tange à revisão e regulamentação das normas sanitárias.

As normas que regulamentam o Transporte de Medicamentos datam de 1976, porém somente a partir de 1998 é que houve a criação de novas e especificação de antigas normas que abrangem tanto os produtos termolábeis como os mantidos sob temperatura ambiente. Desde então, as empresas de transporte iniciaram a adequação regulatória de seus processos, no sentido de cumprir as

exigências técnico-sanitárias, realizar a melhoria dos serviços e se manter competitiva no mercado. Um dos itens mais importantes relacionado às Boas Práticas de Transporte de Produtos Farmacêuticos é a temperatura no processo de manuseio e transporte desses produtos (DUBOC, 2006; MACEDO, 2004).

Durante as etapas de operacionalização da carga a forma de acondicionamento e embalagem, condição do baú do veículo, quantidade de volumes e equipamentos utilizados, distância do trajeto, duração de viagem e de carregamento/descarregamento podem influenciar diretamente na perda da eficácia do produto, em virtude da oscilação de temperatura. Outros fatores devem ser considerados: a extensão territorial brasileira, as condições das estradas e a complexidade da infra-estrutura básica do setor de transporte rodoviário de carga (ROJAS & DATZ, 2003), aliadas às condições climáticas das diferentes regiões do país. Por isso ocorrem as dificuldades na padronização da temperatura dos veículos que transportam esses produtos.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma abordagem técnico-operacional voltada à realidade do transporte nacional de medicamentos e relacioná-las às Boas Práticas de Transporte preconizadas pelo órgão regulador sanitário, principalmente, no que se refere ao impacto que as variações de temperatura, em especial as extremas, podem causar às condições físico-químicas e microbiológicas dos produtos farmacêuticos.

## MATERIAL E MÉTODO

Para obtenção dos valores de temperatura nas principais capitais do país, realizou-se consulta aos dados do INMET (Instituto Nacional de Meteorologia), equivalente ao período de 1961 a 1990. Posteriormente foram considerados os valores máximo e médio encontrados no período citado, sendo os mesmos relacionados com a duração média do trajeto de viagem por modal rodoviário, contemplado por transportadoras de grande porte.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Condições Climáticas do Brasil e Riscos Associados

Considerando os vários atributos que englobam a atividade de transporte, as variações de temperatura às quais os produtos são expostos é um dos fatores principais que pode comprometer a qualidade e eficácia no uso dos medicamentos. Uma das dificuldades para a realização de um controle efetivo de temperatura no trajeto de transporte são as variações climáticas das regiões e a extensão geográfica do Brasil. Dados do GEIPOP (Empresa Brasileira de Planejamento dos Transportes) do ano 2000, afirmam que cerca de 60% do movimento de cargas no país é através

do modal rodoviário, ou seja, o abastecimento de produtos básicos como alimentos e medicamentos dependem praticamente dessa vertente do setor de transportes, tornando o desenvolvimento de um sistema da qualidade itens primordiais. Segundo ROJAS & DATZ (2003), existe um grande risco de se ter um transporte incapaz de acompanhar o crescimento da demanda por qualidade, porque, em comparação com os países tecnologicamente mais avançados, o transporte no Brasil está aquém das exigências mundiais de qualidade, isto é, apresenta baixo grau de eficiência. Diante desse quadro, vale relacionar alguns atributos do transporte que interferem na qualidade do produto objeto deste artigo.

O Quadro 1 relaciona os valores médio e máximo de temperatura nas principais capitais do país no período de 1961 a 1990 (INMET, 2006), com a duração do trajeto de viagem, utilizado por transportadoras de médio e grande porte, originado no principal centro industrial de produção de medicamentos: a região da Grande São Paulo. A temperatura de conservação e manuseio dos medicamentos recomendada é de 15° a 30°C (ANVISA, 2005), porém são mostrados que capitais como Belém, Cuiabá, Manaus e Teresina apresentaram temperaturas acima de 32°C no período abordado. A falta de informações atualizadas sobre a temperatura nas capitais limita tal estudo comparativo, todavia, os dados obtidos já fornecem pontos importantes para discussão, especialmente se considerarmos o aquecimento global ocorrido nas últimas décadas.

Ressalta-se que no transporte de medicamentos em caminhões baú, que é mais comum no transporte rodoviário nacional, podem ocorrer diferenças de valores entre a temperatura externa e interna, com o veículo em movimento ou em estado estacionário, que são provocadas tanto pela temperatura ambiente quanto por outros fatores como a umidade do ar e a velocidade do vento. Estudos realizados na Região Nordeste observaram que, em algumas áreas no interior do baú dos veículos, os valores de temperatura passam 50 °C e atingem 90 % de umidade relativa (DUBOC, 2005). No entanto, como já referido anteriormente, tais valores oscilam ao longo do ano e do percurso, o que dificulta as avaliações climáticas do processo de transporte.

Quanto aos produtos perecíveis, que devem ser conservados de 2° a 8°C, estes são acondicionados em embalagens apropriadas com elementos frios para sua conservação, e devido a essa peculiaridade normalmente são utilizados ou trajetos curtos ou o transporte aéreo para sua entrega no destino. O uso de embalagens apropriadas faz com que o controle de temperatura, no âmbito da cadeia do frio, seja facilitado, porém as recomendações quanto ao critério de aceitação são tão rigorosas quanto para os produtos conservados sob temperatura ambiente.

Outro fator importante é o tempo de exposição em que o produto é submetido às condições fora dos parâme-

**Quadro 1.** Temperatura média, máxima e duração do trajeto rodoviário com origem na grande São Paulo para as principais capitais do Brasil.

Principais capitais por região	Temperatura média máxima em graus Celsius (1961 a 1990)*	Temperatura máxima em graus Celsius (1961 a 1990)*	Média de Duração do Trajeto com origem em SP**
<b>Norte</b> Manaus Belém	27,7 29,9	33,0 32,5	264 horas 72 horas
<b>Nordeste</b> Teresina São Luís Recife Fortaleza Salvador	29,0 27,3 26,7 27,5 26,9	36,9 31,9 30,9 30,8 30,0	72 horas 48 horas 60 horas 72 horas 48 horas
<b>Centro-Oeste</b> Brasília Cuiabá Campo Grande Goiânia	23,5 27,9 24,8 24,5	28,9 34,2 31,0 31,9	24 horas 36 horas 36 horas 21 horas
<b>Sudeste</b> Rio de Janeiro <b>Belo Horizonte</b>	26,8 23,8	30,4 29,1	6 horas 12 horas
<b>Sul</b> Porto Alegre Florianópolis Curitiba	24,9 25,0 20,9	30,2 28,7 26,9	24 horas 20 horas 6 horas

\* Instituto Nacional de Meteorologia – INMET (6)

\*\* Tempo médio utilizado por transportadoras rodoviárias de grande porte.

tros estabelecidos (DUBOC, 2006). Por exemplo, se consideradas as paradas e os picos de horários para chegada da carga ao destino também deve ser considerado o transporte nos horários noturnos, caso aplicável, para fins de qualquer avaliação. Pode-se perceber que o tempo de percurso até as principais capitais variam de seis até 72 horas, com exceção do trajeto até Manaus, AM, que utiliza o modal fluvial/lacustre para finalizar seu destino, além do descarregamento da carga que normalmente é demorado, pois depende principalmente da conferência dos volumes para liberação. Desta forma, conhecer os riscos reais do tempo de exposição do produto a determinadas temperaturas seria a condição ideal para o desenvolvimento de medidas de prevenção de desvios da qualidade do medicamento até seu uso. Nesse sentido, os setores envolvidos, fabricante, distribuidor, operador logístico, transportador, dispensador e consumidor, em conjunto poderão desenvolver um sistema de qualidade voltado para as Boas Práticas de Transporte e de proteção à saúde pública.

O estudo de monitoramento de temperatura, a que nos referimos mais adiante, é imprescindível para que se possa aprofundar a discussão acerca deste assunto.

Além das condições de limpeza dos veículos, conservação do produto e rastreabilidade são fatores primordiais para realização de um controle eficaz no serviço de transporte. Todavia, esse processo só será bem sucedido se as condições dos produtos farmacêuticos estiverem em perfeito estado quando de sua chegada ao destino final.

### Manuseio e Conservação de Medicamentos

Medicamentos necessitam de condições específicas de conservação que variam de acordo com seu princípio ativo, excipiente, forma farmacêutica, embalagem e acondicionamento. Os métodos utilizados pelo fabricante para determinação dessas especificações, do prazo de validade e dos critérios de aceitação do produto têm como referência os Estudos de Estabilidade preconizados pelo órgão regulador.

De acordo com a Resolução RE Nº 01 ANVISA (2005), esses testes devem obedecer a parâmetros técnicos de avaliação de temperatura e umidade em dado tempo, com o objetivo de simular a exposição desses produtos durante o armazenamento e manuseio, bem como checar suas prováveis alterações farmacotécnicas e farmacológicas.

As conseqüências diretas ao medicamento, decorrentes de sua má conservação, estão relacionadas à estabilidade físico-química das formas farmacêuticas. Casos de reações de hidrólise e oxidação, por exemplo, refletem diretamente na diminuição do teor da substância ativa comprometendo o efeito terapêutico do medicamento (CONNORS et al., 1986).

O medicamento mal conservado leva riscos à saúde do paciente. Estes riscos estão associados à diminuição/ausência do efeito terapêutico e/ou à manifestação de eventos adversos, provocados pela presença dos subprodutos na fórmula farmacêutica. A estabilidade dos fármacos depende, portanto, em última instância, da manutenção das condições físico-químicas, preconizadas pelo fabricante, e

do monitoramento de toda a cadeia de armazenagem, distribuição e transporte.

De acordo com OLIVEIRA (2001), existem três etapas relacionadas à qualidade do medicamento. A primeira é a que envolve a produção industrial. Vale ressaltar que os testes de estabilidade dos medicamentos, necessários para se estabelecer o prazo de validade, são exigidos apenas na ocasião de registro do produto, supondo-se que, daí por diante, essa estabilidade vai se manter inalterada.

A segunda é a etapa de transporte do medicamento do setor industrial para a distribuidora e, daí, para as farmácias e drogarias.

A terceira etapa se refere à fase de prateleira nas farmácias e drogarias. Essa condição, além do calor, também pode proporcionar decomposição fotoquímica provocada pelos raios ultravioletas.

Com o advento da evolução tecnológica do setor farmacêutico a conservação de medicamentos nos últimos dez anos tem registrado melhorias, com a obtenção de fórmulas mais resistentes aos efeitos dos fatores externos sobre os produtos acabados (OLIVEIRA, 2001). Trata-se, portanto, de um grande avanço para a Farmacovigilância e Assistência Farmacêutica nos diversos pontos da cadeia do produto farmacêutico.

### **Monitoramento de Temperatura no Trajeto Rodoviário de Transporte de Medicamentos**

São precárias as informações acerca do monitoramento das condições de temperatura no transporte rodoviário de medicamentos. Atualmente, esses estudos são realizados utilizando-se os “registradores de temperatura”, que permitem a programação da duração do trajeto e da leitura do registro em intervalos de tempo pré-estabelecidos. Para confiabilidade dos dados, esses equipamentos precisam estar devidamente calibrados e sua localização dentro do caminhão-baú e/ou do volume da carga tem que ser planejada. Uma vez realizada a coleta é necessário que um profissional capacitado efetue a análise dessa informação e elabore relatórios/protocolos de registros.

Considerando o quadro atual brasileiro para que as Boas Práticas no Transporte de produtos farmacêuticos sejam implementadas, urge que sejam realizadas pesquisas periódicas (coleta e avaliações dos dados de temperatura), e não apenas registros isolados, visto que essas informações podem não alterar a situação atual. Aliadas à pesquisa, como modo de obtenção de informações que podem subsidiar a diminuição dos potenciais riscos na exposição dos produtos farmacêuticos, é necessário que a legislação brasileira seja revista, de modo a acompanhar, de fato, as condições de chegada desses produtos ao consumidor. Vale ressaltar que já existem normas que amparam o controle e a segurança dos produtos transportados, porém as condições climáticas e operacionais das estradas brasileiras, já mencionadas, assim como as fragilidades da legislação vigentes tornam as Boas Práticas de Transporte um grande desafio.

## **CONCLUSÃO**

A implantação das Boas Práticas de Transporte no Brasil está em processo de expansão e é primordial para garantir a eficácia e integridade dos produtos farmacêuticos comercializados no país. Reitera-se que a qualidade desses produtos depende da participação efetiva dos setores envolvidos em cada etapa da cadeia farmacêutica – da fabricação até a dispensação.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 01 de 29 de julho de 2005. *Autoriza ad referendum*, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade.
- CONNORS, K.A.; AMIDON, G.L.; STELLA, V.J. *Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists*. 2.ed. New York: John Wiley, 1986. p.82-93.
- DUBOC, M. O Transporte de Medicamentos e os Imprevistos não descritos em Literatura. *Revista Controle de Contaminação*. v.82, p.36-37, 2006.
- DUBOC, M. Validação de Transporte de Produtos com Temperatura Controlada. *Revista Controle de Contaminação*. v.77, p.16-18, 2005.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Pharmaceutical cGMP for the 21 st Century – A risk-based approach – Final Report. Department of Health and Human Services. September, 2004. Disponível em: [http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP\\_final-report2004.htm](http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP_final-report2004.htm)
- GEIPOT – Empresa Brasileira de Planejamento de Transportes – *Anuário Estatístico dos Transportes*. Disponível em: <http://www.geipot.gov.br>, Acesso em: 29 de agosto de 2006.
- INMET – Instituto Nacional de Meteorologia. *Gráficos Climatológicos – 1961 a 1990*. Disponível em: <http://www.inmet.gov.br>, Acesso em: 27 de agosto de 2006.
- MACEDO, S.H.M. Cuidados Necessários na Distribuição e Transporte de Medicamentos, Produtos para a Saúde e Farmoquímicos. *Revista do Farmacêutico*, Ed. CRF/SP, n. 71-72, São Paulo, 2004.
- OLIVEIRA, A. G. Estabilidade de Medicamentos: Realidade Brasileira. *Revista Pharmacia Brasileira*. v.20, p.4-8, jan/fev, 2001.
- ROJAS, A. & DATZ, D. Abordagem Sistemática para Modelagem da Gestão do Transporte sob o Enfoque da Qualidade do Serviço. *Cadernos do IME – Série Informática*, v. 14, junho, 2003. Disponível em: <http://www.ime.uerj.br/cadernos/cadinf/vol 14>.