



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Investigação da contaminação por chumbo em medicamentos utilizados na terapêutica da anemia ferropriva**

**Uenderson Araujo Barbosa**

Salvador (Bahia)  
Agosto, 2016

Araujo Barbosa, Uenderson

Investigação da contaminação por chumbo em medicamentos utilizados na terapêutica da anemia ferropriva / Uenderson Araujo Barbosa. -- Salvador, 2016. 38 f. : il

Orientador: Sergio Luis Costa Ferreira. TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2016.

1. Análise Toxicológica. 2. Chumbo. 3. Anemia Ferropriva. I. Costa Ferreira, Sergio Luis. II. Investigação da contaminação por chumbo em medicamentos utilizados na terapêutica da anemia ferropriva.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Investigação da contaminação por chumbo em medicamentos utilizados na terapêutica da anemia ferropriva**

**Uenderson Araujo Barbosa**

Professor orientador: Dr. Sergio Luis Costa Ferreira

Monografia apresentada à  
Coordenação do Componente  
Curricular MED-B60/2016.1,  
como pré-requisito final à  
avaliação desse componente  
curricular da Faculdade de  
Medicina da Bahia da  
Universidade Federal da Bahia.

Salvador (Bahia)

Agosto, 2016

**Monografia:** *Investigação da contaminação por chumbo em medicamentos utilizados na terapêutica da anemia ferropriva*, de **Uenderson Araujo Barbosa**.  
Professor orientador: **Sergio Luis Costa Ferreira**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Sergio Luis Costa Ferreira** (Presidente, orientador), Professor Titular do Departamento de Química Analítica do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia.
- **Eduardo Pondé de Sena**, Professor Associado do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Suzy Santana Cavalcante**, Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Rita de Cássia Franco Rêgo**, Professora Associada do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em 05 de Outubro de 2016.

“A minha história não termina aqui, Deus me conhece e sabe o melhor pra mim.”

Aos meus pais e irmãos, pelo constante incentivo, paciência e amor incondicional.

**EQUIPE**

- Uenderson Araujo Barbosa, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.  
Correio-e: uendersonaraujo@hotmail.com;
- Professor orientador: Sergio Luis Costa Ferreira. Correio-e:  
sergio1057@yahoo.com.br;

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Química - UFBA(IQ)



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Ilustração do enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. **09**
- Figura 2 – Gráfico de barras de comparação entre a quantidade máxima permitida (rosa escuro) para o medicamento e a quantidade encontrada (lilás). **22**

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Populações atendidas pelo programa nacional de suplementação de ferro e as principais condutas de intervenção.	<b>08</b>
Tabela 2 - Resultados encontrados na determinação de chumbo empregando GFAAS e ICP-MS	<b>18</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**DMT-1** - Transportador de metal divalente (do inglês, *divalent metal transporter*)

**FPT** - Ferroportina

**GFAAS** – Espectrometria de absorção atômica com atomização em forno de grafite (do inglês, *Grafite furnace atomic absorption spectrometry*)

**HR-CS AAS** - Espectrometria de absorção atômica com alta resolução e fonte contínua (do inglês, *high resolution continuous source atomic absorption spectrometry*)

**ICH** – Instituto de Conferência em Harmonização (do inglês, *Institute Conference on Harmonisation*)

**ICP-MS** - Espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado (do inglês, *inductively coupled plasma mass spectrometry*)

**IUPAC** – União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*)

**RSD** - Desvio Padrão Relativo (do inglês, *relative standard deviation*)

## I. RESUMO

Neste trabalho, é apresentado o desenvolvimento de uma estratégia analítica para investigar os teores de chumbo em medicamentos utilizados no tratamento da anemia ferropriva comercializados no Brasil. Para tal investigação, foi desenvolvido uma estratégia analítica utilizando espectrometria de absorção atômica com atomização eletrotérmica. Neste estudo, realizado no Grupo de Pesquisa em Química e Quimiometria da Universidade Federal da Bahia – UFBA, quatorze amostras comerciais de medicamentos largamente utilizadas para tratamento de anemia foram selecionadas, sendo amostras de medicamentos líquidos e amostras de medicamentos sólidos (em comprimidos). Todo método foi validado de acordo com os parâmetros da União Internacional de Química Pura e Aplicada e da Conferência Internacional de Harmonização de Requerimentos Técnicos para amostras de medicamentos. Os valores obtidos foram calculados levando em consideração a ingestão diária permitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como não existe uma regulamentação na Farmacopeia Brasileira para os valores de chumbo, o trabalho ainda traz uma sugestão de inclusão de valores máximos permitidos para esse tipo de análise, considerando os riscos de se ingerir impurezas inorgânicas de maneira não intencional, durante um período longo de tempo, como é o caso da anemia.

**Palavras chaves:** Análise Toxicológica, Chumbo, Anemia Ferropriva.

## SUMÁRIO

<b>I. INTRODUÇÃO</b>	6
<b>II. OBJETIVOS</b>	7
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	8
III.1 - Anemia Ferropriva	8
III.2 - Sulfato ferroso e seus processos de obtenção	11
III.3 - Noções básicas de toxicologia	13
III.4 - A Farmacopeia e a importância da análise de medicamentos	15
III.5 - O chumbo e a importância da sua determinação	16
<b>IV. METODOLOGIA</b>	18
IV.1 - Objeto de estudo	18
IV.2 - Procedimentos de coleta de amostras	18
IV.3 - Elemento químico a ser determinado	18
IV.4 - Técnicas analíticas de medida	18
IV.4.1 - Análise por espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (GFAAS)	19
IV.4.2 - Análise por espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado.	19
IV.5 - Amostras e seu preparo	19
<b>V. RESULTADOS</b>	21
V.1 - Validação do método de determinação	21
V.2 - Aplicação do método	21
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	25
VI.1 – A eficácia do método de determinação utilizado	25
VI.2 – Valores obtidos e os limites máximos permitidos	25
VI.3 – Possíveis riscos dos valores obtidos à saúde humana	26
<b>VII. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	27
<b>VIII. SUMMARY</b>	28
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	29

## I- INTRODUÇÃO

A deficiência de ferro é a principal causa de anemia nutricional em humanos, mais comum em crianças e mulheres em período gestacional. O ferro é um componente da hemoglobina e esta deficiência pode afetar o metabolismo dos músculos, a atividade de enzimas mitocondriais e está associado com vários problemas de aprendizado em crianças.

A terapêutica mais adequada e de fácil acesso, graças ao baixo custo, é a utilização de medicamentos à base de sais de ferro. A variedade de laboratórios que produzem o mesmo medicamento mostra a necessidade de se investigar a presença de contaminantes nessas amostras.

A contaminação por compostos orgânicos e inorgânicos em produtos farmacêuticos é um problema global. De um modo geral, essa contaminação vem de materiais usados na produção dos medicamentos, de resíduos que são utilizados para o processo de produção e do armazenamento dos mesmos. O monitoramento de metais pesados em intermediários dos processos de produção, incluindo avaliação final do medicamento, são atividades essenciais na indústria farmacêutica. Deve-se considerar essa importância, não somente por causa da presença do metal, mas também pelos níveis a serem considerados, uma vez que é sabido que toxicidade está diretamente relacionada com a concentração da substância considerada tóxica ali presente.

Sendo assim, é de importância toxicológica essa investigação, a fim de avaliar o medicamento propriamente dito - entregue à população para o uso - quanto aos possíveis riscos e a sua concordância quanto às normas da legislação da Farmacopeia Brasileira.

## **II - OBJETIVOS**

### **II.1 - OBJETIVO GERAL**

Determinar a existência de chumbo em fármacos empregados na terapêutica da anemia ferropriva.

### **II.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

II.2.1 Determinar a existência de chumbo em fármacos utilizados no tratamento da anemia ferropriva.

II.2.2 Comparar os valores encontrados com os limites estabelecidos pela legislação Brasileira e Norte Americana.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### III.1 ANEMIA FERROPRIVA

As anemias nutricionais estão entre os maiores problemas nutricionais da atualidade, acredita-se que cerca de 40% da população mundial, apresentam carência de ferro ou níveis de hemoglobina abaixo dos valores considerados normais [1]. Algumas pesquisas geraram um consenso de que a deficiência de ferro é o principal fator responsável pelas anemias nutricionais [2].

A deficiência de ferro é a causa mais comum de anemia nutricional nos seres humanos, bastante comum em crianças e mulheres grávidas. Quando é grave, provoca anemia microcítica característica e hipocrômica, secundária à redução na síntese de hemoglobina [3]. O ferro é um componente da hemoglobina, e sua deficiência pode afetar o metabolismo dos músculos, a atividade das enzimas mitocondriais, as trocas gasosas e tem mostrado associação com problemas comportamentais e de aprendizado em crianças [4].

É importante conhecer a causa da anemia, para o adequado tratamento. As necessidades de ferro são determinadas pelas perdas fisiológicas e também impostas pelo crescimento [5]. Um homem adulto requer cerca de 1 mg de ferro/dia, já uma mulher grávida, por exemplo, requer cerca de 6 mg de ferro/dia [5]. É importante frisar que, o intestino delgado regula a absorção de ferro e a entrada na corrente sanguínea. O tratamento eficaz é seguido de uma taxa aumentada de produção de hemácias e esse aumento é proporcional à gravidade da anemia e à quantidade de ferro disponível para a medula [5]. A deficiência de ferro decorre, na maioria das vezes, das quantidades insuficientes de ferro na dieta para satisfazer às necessidades nutricionais individuais. Como resultado da deficiência prolongada ocorre a anemia, um dos fatores mais importantes diretamente relacionados com nascimentos abaixo do peso ideal, à mortalidade materna e como já citado anteriormente, ao déficit cognitivo em crianças [1].

Como é sabido, a anemia ferropriva é uma doença de alta taxa de incidência e prevalência principalmente em populações com nível socioeconômico menos favorecidos. O Ministério da Saúde, por meio de parcerias, propuseram o desenvolvimento do *“Programa Nacional de*



*Suplementação de Ferro*”, que juntamente com a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico e a orientação nutricional, constituem atualmente as principais estratégias voltadas para o controle e redução da anemia por deficiência de ferro no País [1]. Este programa prevê que os suplementos de ferro sejam distribuídos, gratuitamente, às unidades de saúde da rede do SUS em todos os municípios brasileiros, de acordo com o número de crianças e mulheres que atendam ao perfil de sujeitos da ação do programa. Além do foco preventivo (independente do diagnóstico há a distribuição e recomendação para a suplementação visando reduzir as taxas de incidência de anemia), o tratamento da anemia ferropriva é feito por distribuição gratuita de suplementos de ferro em farmácias das unidades de saúde, bem como, encontradas a baixíssimo custo nas farmácias populares.

O sulfato ferroso administrado por via oral, a mais barata das preparações de ferro, é o tratamento de escolha para a anemia ferropriva. Os sais ferrosos ( $\text{Fe}^{2+}$ ) são absorvidos três vezes mais que os sais férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ). O sulfato ferroso está disponível como droga única ou em associações em diferentes formas farmacêuticas produzidas para administração oral-parenteral. Os xaropes, soluções orais e os comprimidos constituem as principais formas de apresentação. Além do sulfato ferroso, outras preparações, apesar de apresentarem menores teores de ferro, são bem administradas, tais como, o glicinato férrico e a ferripolimaltose. A dose terapêutica usual é cerca de 200 mg por dia (2 a 3 mg/kg) usado em três doses iguais de 65 mg, com base no conteúdo de ferro da preparação. A duração do tratamento é controlada pela recuperação da hemoglobina e pelo objetivo de criar estoques de ferro. Com a taxa diária de recuperação de 0,2 g de hemoglobina por decilitro de sangue, a massa de hemácias é reconstituída dentro de um a dois meses [6]. A Tabela 1 foi reproduzida do manual de suplementação de ferro e descreve as principais populações atendidas na suplementação de ferro e as principais condutas de intervenção a serem tomadas [1].

Tabela 1 - Populações atendidas pelo programa nacional de suplementação de ferro e as principais condutas de intervenção.

<b>População a ser atendida</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Periodicidade</b>	<b>Tempo de permanência</b>	<b>Produto</b>
Crianças de 6 a 18 meses	25 mg de ferro elementar	1 vez por semana	Até completar 18 meses	Sulfato ferroso
Gestantes a partir da 20 <sup>a</sup> semana	60 mg de ferro elementar 5 mg de ácido fólico	Todos os dias	Até completar a gestação	Sulfato ferroso e ácido fólico
Mulheres no pós-parto e pós-aborto	60 mg de ferro elementar	Todos os dias	Até o 3 <sup>o</sup> mês pós-parto ou pós-aborto	Sulfato ferroso

A principal via de absorção de ferro é pelo epitélio duodenal, onde uma faixa de 1 mg a 2 mg do mesmo são absorvidos por dia. Essa absorção é consequência das microvilosidades presentes nos vilos intestinais, responsáveis por aumentar a superfície de absorção. Esta absorção é mediada por uma série de proteínas presentes nos enterócitos [7] [8].

A figura 1 ilustra um enterócito e a localização das proteínas envolvidas no processo de absorção. O mais importante a ser destacado, é a existência de proteínas responsáveis pela absorção que se dá em forma inorgânica ou na forma heme e que independe da quantidade ingerida, há uma limitação da absorção, uma vez que, íons em excesso dentro da célula podem carrear outros íons e desregular a homeostase celular, causando distúrbios hidroeletrolíticos. Além deste destaque, é importante frisar que o ferro é absorvido sob forma de íon bivalente, o que explica a maior absorção dos sais ferrosos e sua maior aplicabilidade. Os íons trivalentes são convertidos por um citocromo b duodenal em íons bivalentes antes de serem absorvidos. A anemia ferropriva faz com que a célula absorptiva crie um mecanismo para aumentar a absorção e suprir essa necessidade de ferro [7] [8].

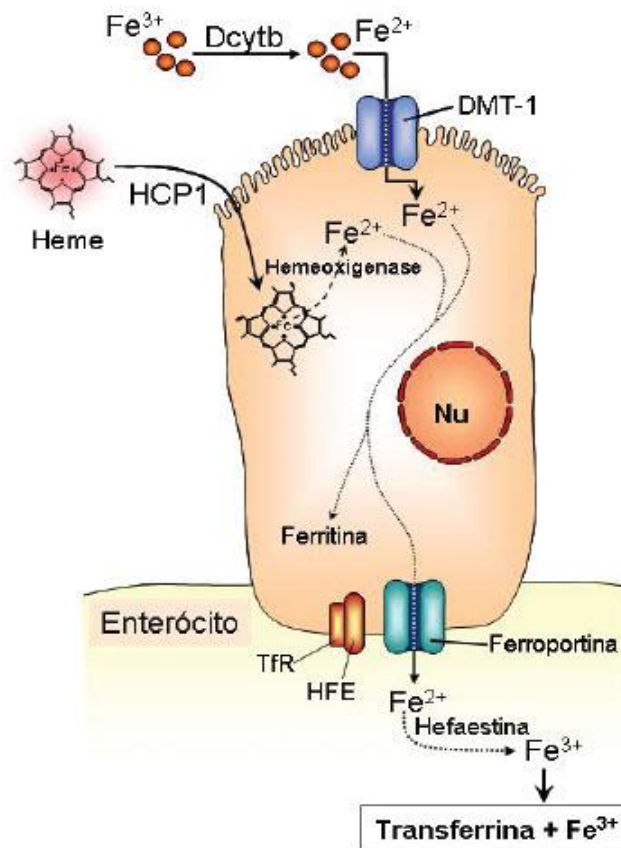


Figura 1 - Ilustração do enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro.

Há um aumento da expressão de proteínas (DMT-1 e FPT) aumentando o aporte de absorção da célula para suprir as necessidades requeridas pela eritropoiese. Assim, em situações em que há falta de ferro ou aumento da necessidade (gravidez, puberdade ou hemólise, por exemplo), há uma maior absorção de ferro. É importante destacar que alguns fatores também favorecem a absorção intestinal, como a acidez e a presença de agentes solubilizantes, como açúcares, isto explica a grande presença de xaropes como medicamentos para tratamento da anemia ferropriva. A quantidade de ferro absorvida é regulada pela necessidade do organismo [7] [8].

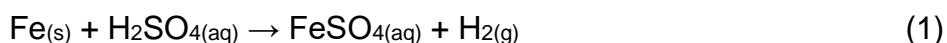
### III.2 SULFATO FERROSO E SEUS PROCESSOS DE OBTENÇÃO

O sulfato ferroso é um sal inorgânico encontrado na natureza sempre nas formas hidratadas. Seu grau de hidratação pode ser de 1; 4; 5 ou 7 moléculas de água. O sulfato ferroso é mais comumente encontrado no seu estado

heptahidratado e este se apresenta como um pó cristalino, verde claro ou cristais verde azulado, inodoros, de sabor adstringente, eflorescentes ao ar seco, solúvel em água e insolúvel em etanol. O sulfato ferroso heptahidratado oxida-se rapidamente em contato com ar úmido, formando sulfato férrico básico amarelo-amarronzado [9].

Alguns trabalhos na literatura mostram algumas reações que têm como produtos o sulfato ferroso. Abaixo estão relacionadas as principais reações listadas na literatura para obtenção do sulfato ferroso que posteriormente é purificado para utilização em variadas aplicações, como na indústria farmacêutica.

- *Sulfato ferroso a partir do ferro puro*



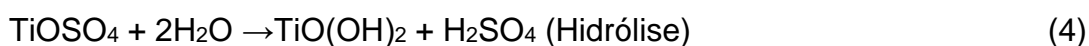
Facilmente obtido a partir da reação de ferro e solução de ácido sulfúrico. A solução é aquecida em banho maria até o fim da reação. Para obtenção do sulfato ferroso sólido adiciona-se etanol para que ocorra a precipitação, graças ao caráter insolúvel do sulfato ferroso em álcool [10].

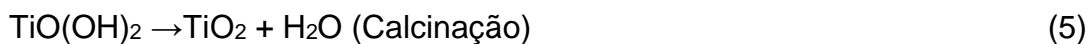
- *Sulfato ferroso a partir do óxido de ferro (FeO)*



Similar à reação do item anterior, o sulfato ferroso pode ser obtido por meio da utilização de uma solução de ácido sulfúrico, nesse caso, emprega-se óxido ferroso, presente em abundância como hematita ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) [10].

- *Sulfato ferroso a partir do ataque com ácido sulfúrico do mineral ilmenita*





Há uma importante obtenção de sulfato ferroso a partir do processo de produção de dióxido de titânio, largamente utilizado como pigmento na indústria. As três equações acima representam as etapas empregadas na produção do pigmento. A rocha ilmenita ( $\text{FeOTiO}_2$ ) produz um licor rico em sulfato ferroso que, após o resfriamento da solução, precipita sob a forma de sulfato ferroso heptahidratado quando esta é atacada com ácido sulfúrico. Após isso, ocorre a hidrólise do sulfato de titanila, onde se obtém um óxido hidratado que, quando calcinado à uma temperatura de 900 °C, produz o dióxido de titânio [10]. O licor produzido apresenta, uma alta concentração de ferro na forma de  $\text{Fe}^{3+}$ , que pode precipitar junto com o dióxido de titânio, o que é prejudicial ao processo, uma vez que formam-se pigmentos fora dos padrões. Para contornar este problema, o íon de ferro trivalente é convertido por uma reação de redução à ferro bivalente e, com isso, retirado no processo de cristalização [11].



Observa-se pelas reações representadas pelas equações 6 e 7 que ocorre a liberação de  $\text{H}^+$ , que entra em contato com o sulfato férrico, reduzindo-o e produzindo sulfato ferroso [11].

É produzido sulfato ferroso heptahidratado e, a partir dele, pode ser produzido o sulfato ferroso monohidratado e o sulfato anidro, que podem ser utilizados para produção de medicamentos, por exemplo.

### III.3 NOÇÕES BÁSICAS DE TOXICOLOGIA

A Toxicologia é definida como a ciência de estudo da interação entre agentes químicos e os sistemas biológicos, visando determinar qualitativa e

quantitativamente o risco em que estes agentes químicos podem trazer aos sistemas, resultando em efeitos adversos [12].

Estes agentes químicos necessitam de um contato o mais íntimo possível com os tecidos e/ou órgãos para que sejam considerados potenciais danos e, conseqüentemente, este dano deve ter a capacidade de alterar a estrutura ou funções do local afetado. Na maioria das vezes, a toxicidade observada está diretamente relacionada com o grau de exposição ao agente tóxico. A relação entre a dose e a resposta é de fundamental importância na confirmação de uma possível relação de um agente químico e seu efeito tóxico, permitindo assim, a inferência de um suposto risco, sendo a dose letal mediana definida como a massa por peso corporal de um determinado agente tóxico capaz de matar 50% da população testada [12].

Em toxicologia, os estudos envolvendo toxicidade visam avaliar o dano produzido pelo agente químico, a relação entre a dose e a resposta, os mecanismos envolvidos na toxicidade, ou seja, quais são as interações químicas e biológicas e aberrações resultantes que são responsáveis pela manutenção da resposta tóxica, além dos fatores que influenciam na resposta tóxica [12].

O foco de estudo da toxicologia é o agente tóxico que pode ser definido como qualquer espécie química ou física que é capaz de resultar em dano a sistema biológico alterando uma função ou levando-o à morte em determinadas condições de exposição [12].

O termo toxicidade é usado em toxicologia para descrever o risco de aparecer efeito tóxico num sistema biológico como consequência da exposição a um determinado agente tóxico. Considerando isto, a toxicidade depende, diretamente, das condições em que o sistema biológico foi exposto, por exemplo, a dose administrada ou absorvida, o tempo e frequência de exposição, a via de administração e natureza do organismo afetado [12].

Em toxicologia, pode-se classificar agente tóxico como sendo metálico e não metálico. A investigação de espécies metálicas é importante por causa de alguns riscos a tecidos biológicos relacionados com estas espécies. Estes riscos estão vinculados com a não metabolização dos metais que acumulam-se nos tecidos podendo combinar-se com ligantes indispensáveis para as funções fisiológicas normais, como as principais biomoléculas [12].

### III.4 A FARMACOPEIA E A IMPORTÂNCIA DA ANÁLISE DE MEDICAMENTOS

A segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos compõem um arsenal de questões fundamentais da importância da terapêutica medicamentosa. A segurança de um medicamento a ser usado em uma terapêutica é determinada pelo seu perfil farmacológico-toxicológico, bem como, os efeitos adversos causados pelas impurezas presentes, relacionadas com a sua dosagem [6].

As impurezas em medicamentos muitas vezes possuem efeitos farmacológicos e toxicológicos indesejados, sem quaisquer benefícios em sua administração [Erro! Indicador não definido.]. Dessa forma, é fácil entender que, os produtos destinados ao consumo humano precisam, obrigatoriamente, serem classificados como seguros em sua totalidade. O monitoramento e o controle dessas impurezas, em geral, nos dão uma garantia da qualidade e segurança de um medicamento [13, 14].

Muitos elementos químicos possuem suas toxicidades conhecidas e têm sido documentadas há muitos anos. Existem relatos antigos de que era evidente a exposição por chumbo e seu poder prejudicial. Atualmente, sua neurotoxicidade é descrita com clareza e conhecida como um potente fator prejudicial à fisiologia humana, interferindo na inteligência, memória, atenção, velocidade de processamento de informações, linguagem, habilidades visuais, motoras e até mesmo, afetando o humor [15, 16]. Toxicólogos permanecem estudando os efeitos dos elementos químicos sobre os seres humanos e estabelecendo, a partir disto, limites máximos e revendo limites já estabelecidos, com o intuito de promover a segurança. Criou-se uma necessidade de testar produtos farmacêuticos para investigar diversos elementos que podem estar contaminando e promovendo impurezas.

As impurezas inorgânicas, de um modo geral, são originadas de diversas fontes em suas diferentes fases, ou seja, matérias-primas, reagentes, solventes, eletrodos, catalisadores, recipientes de reações entre outros equipamentos utilizados durante a síntese de produtos farmacêuticos.

O controle de qualidade de produtos farmacêuticos é uma etapa de grande valor na produção de medicamentos e compreende a amostragem, verificação das especificações, ensaios de controle de qualidade, procedimentos de organização e geração de documentação para liberação do medicamento, atestando dessa forma, a segurança do medicamento que passou pelas etapas de controle. Visando esse controle, a Farmacopeia Brasileira enfatiza os ensaios que, obrigatoriamente, devem ser realizados para a garantia da qualidade dos produtos farmacêuticos produzidos. Dentre estes ensaios, destacam-se: identificação, doseamento e pureza. Entre os contaminantes inorgânicos mais comuns podemos destacar os metais pesados, o cloreto e o sulfato [17]. Além da Farmacopeia Brasileira, a USP (Farmacopeia dos Estados Unidos) também propõe alguns ensaios para a garantia da qualidade de medicamentos e tem sido considerada referência mundial [18].

### **III.5 O CHUMBO E A IMPORTÂNCIA DA SUA DETERMINAÇÃO**

O chumbo é um dos metais de maior importância desde a antiguidade, sendo conhecido como um poluente ambiental de ameaça em escala global. Considerado um grande e potencial tóxico aos organismos biológicos, o chumbo, é um metal quase que onipresente, graças a sua abundância natural e sua utilização em indústrias. A exposição do organismo humano ao chumbo deve-se, principalmente, aos alimentos. Entretanto, muitas ligas utilizadas na fabricação de peças e materiais metálicos utilizados para manuseio dos processos de produção de medicamentos possuem chumbo em sua composição, contaminando-os. Além disso, processos de mineração, chapeamento de metais, aditivos em pigmentos e gasolina são fontes conhecidas de chumbo [19].

Quantidades de metais que podem ser prejudiciais podem contaminar etapas durante a produção do sulfato ferroso, além de matérias-primas utilizadas de baixa qualidade e, posteriormente, não devidamente tratadas podem originar fontes potencialmente perigosas destes metais, como foi descrito por Portugal *et al.*, onde um método preciso, sensível, robusto e fácil aplicabilidade foi



desenvolvido para determinar chumbo em medicamentos antiácidos de magnésio e alumínio. Este método desenvolvido permitiu revelar quantidades elevadas de chumbo nestes medicamentos [20].

A absorção de valores de chumbo em medicamentos que são usados por um longo período de tempo, como é o caso da anemia ferropriva pode desencadear problemas de saúde. É sabido que, a absorção do chumbo no trato gastrointestinal varia de 2% a 16% se ingerido com refeição, podendo chegar a 60-80%, quando administrado em jejum. A absorção de chumbo pelo trato gastrointestinal depende principalmente de fatores nutricionais tais como ingestão de cálcio, ferro, fósforo e proteínas. Estudos mostram que, baixos teores de proteínas, ferro, cálcio ou ferro na dieta aumenta a absorção do chumbo. A absorção do chumbo pela mucosa intestinal possivelmente envolve os mesmos mecanismos de absorção dos demais nutrientes essenciais [21].

Diante do exposto, o presente trabalho visou a otimização de uma estratégia analítica para a determinação de chumbo em medicamentos utilizados no tratamento de anemia ferropriva.

## **IV – METODOLOGIA**

---

### **IV.1 – OBJETO DE ESTUDO**

Os valores de chumbo foram determinados em amostras de medicamentos que são utilizados para tratamento da anemia e são comercializados em farmácias brasileiras. Usou-se como critério medicamentos que são indicados para essa terapêutica, variando a composição química.

### **IV.2 - PROCEDIMENTOS DE COLETA DE AMOSTRAS**

A lista de medicamentos foi construída a partir dos seguintes critérios:

1. Recomendações de terapêutica do livro base-texto usado;
2. Medicamentos que estivessem disponíveis para uso por via oral;
3. Menores custos;
4. Contendo em sua composição os principais ativos utilizados (Sulfato Ferroso, Ferripolimaltose, Ferroaminoácido Quelato).

Foram excluídos medicamentos em associações e, assim listados 23 possíveis medicamentos.

As amostras foram adquiridas baseando-se na disponibilidade nas farmácias aleatórias e considerando a sua venda livre, sem prescrição. Foram adquiridas 16 amostras entre os meses de março e abril de 2015.

### **IV.3 - ELEMENTO QUÍMICO A SER DETERMINADO**

O método determinou chumbo em medicamentos contendo sais de ferro, considerando os aspectos relativos à toxicidade.

### **IV.4 - TÉCNICAS ANALÍTICAS DE MEDIDA**

A espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (GFAAS) foi utilizada considerando a sensibilidade desta técnica.

A espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) também foi utilizada considerando o caráter de validação dos resultados.

#### **IV.4.1 ANÁLISE POR ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA COM FORNO DE GRAFITE (GFAAS)**

As análises por GFAAS foram realizadas em um equipamento Modelo AAS ZEE nit 600 (Analytik Jena AG, Jena Germany), equipado com um tubo atomizador de grafite com aquecimento transversal (THGA) com plataforma de grafite integrada (IGP) e efeito Zeeman de correção de fundo. As amostras foram introduzidas no tubo de grafite utilizando um autoamostrador Modelo MPE60 (Analytik Jena AG, Jena Germany), o espectrômetro compacto é controlado por um micro-computador. As medidas no equipamento foram executadas utilizando as condições operantes no equipamento, segundo parâmetros otimizados para outras análises já realizadas no laboratório de química.

#### **IV.4.2 ANÁLISE POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS COM PLASMA INDUTIVAMENTE ACOPLADO (ICP-MS)**

Um espectrômetro de massas com plasma indutivamente acoplado ICP-MS XseriesII (Thermo Scientific, Germany) foi usado para a determinação de chumbo, onde as amostras foram introduzidas utilizando um nebulizador concêntrico. O instrumento foi operado em modo *standard* sem célula de colisão. Gás argônio (99.997%, White Martins, Salvador, Brasil) foi usado como gás carreador e os parâmetros instrumentais utilizados foram os mesmos já otimizados para outras análises já realizadas no laboratório de química.

### **IV.5 AMOSTRAS E SEU PREPARO**

Os estudos visando a determinação de chumbo foram realizados em dezesseis amostras de medicamentos para suplementação de ferro, adquiridas em farmácias de cidades brasileiras. As amostras permaneceram armazenadas em seus respectivos recipientes e, quando abertas para a realização dos experimentos foram transferidas individualmente para frascos de polipropileno

previamente descontaminados com solução de ácido nítrico 10% (v/v), por 24 horas, e lavados com água ultrapura para eliminação de metais interferentes. Em seguida, as amostras foram guardadas em prateleira no laboratório protegidas da luz e umidade.

Todos os procedimentos para um estudo de avaliação de metais foram preconizados afim de evitar contaminações do estudo. Para tratamento da amostra, foi realizado um procedimento já existente nos protocolos do laboratório que consistia em adicionar uma quantidade de amostra e, em seguida, adicionou-se 3,0 mL de  $\text{HNO}_3$  concentrado e 1,0mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% (v/v) para digestão completa das amostras, pois para a análise, as amostras precisam estar solubilizadas em solução aquosa. As misturas aquecidas a 140 °C durante três horas sob refluxo constante. A digestão de cada amostra foi realizada em triplicata.

## V. RESULTADOS

### V.1 VALIDAÇÃO DO MÉTODO DE DETERMINAÇÃO

Todo método químico de análise precisa passar pela etapa de validação do procedimento, isso visa garantir a credibilidade da metodologia para ser aplicada rotineiramente no laboratório. Com a validação analítica há uma garantia documentada de que o método realiza aquilo para o qual é indicado a fazer com resultados confiáveis.

Durante a etapa de validação do método proposto, avaliou-se os limites de detecção, quantificação, linearidade analítica, exatidão e precisão.

Os limites de detecção e quantificação foram calculados de acordo com as normas consideradas pela IUPAC, sendo o limite de detecção calculado pela expressão  $(3\delta/s)$ , onde “ $\delta$ ” representa o desvio padrão da solução do branco e “s” a inclinação da curva analítica. Os limites de detecção e de quantificação foram,  $0,25 \mu\text{g L}^{-1}$  e  $0,82 \mu\text{g L}^{-1}$ , respectivamente. Os limites de detecção e quantificação, considerando uma massa de 0,5 g de amostra, são  $0,012 \mu\text{g g}^{-1}$  e  $0,041 \mu\text{g g}^{-1}$ , respectivamente.

A precisão foi expressa como percentagem do desvio padrão relativo, a partir de 10 determinações repetitivas, calculada usando solução padrão de chumbo e em uma amostra de suplemento de ferro. Foram encontrados, 4.65% para a solução padrão de chumbo com concentração  $25 \mu\text{g L}^{-1}$  e 5.92% para uma amostra com concentração de chumbo igual a  $12.56 \mu\text{g L}^{-1}$ . Os valores obtidos demonstram boas precisões ( $\text{RSD} < 20\%$ ) e, considerando isto, apresentam capacidade de reproduzirem os resultados encontrados.

### V.2 APLICAÇÃO DO MÉTODO

O método proposto foi aplicado em 16 amostras de medicamentos de suplementos de ferro e os valores encontrados estão listados na Tabela 2. A Tabela 2 mostra os valores encontrados empregando a determinação por espectrometria de absorção atômica com forno de grafite e espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado. Os nomes comerciais das

amostras analisadas estão camuflados com siglas para preservação da identidade dos medicamentos.

Tabela 2 - Resultados encontrados na determinação de chumbo empregando GFAAS e ICP-MS

<b>Amostra</b>	<b>Resultados empregando GFAAS (<math>\mu\text{g g}^{-1}</math>) <math>\pm \delta</math></b>	<b>Resultados empregando ICP-MS (<math>\mu\text{g g}^{-1}</math>) <math>\pm \delta</math></b>
<b>BRA-LOM</b>	<0,041	<0,016
<b>BRA-ANS1</b>	<0,041	<0,016
<b>BRA-FOL</b>	0,153 $\pm$ 0,019	0,168 $\pm$ 0,006
<b>BRA-ANS2</b>	0,096 $\pm$ 0,005	0,099 $\pm$ 0,003
<b>BRA-SULX</b>	0,161 $\pm$ 0,021	0,170 $\pm$ 0,013
<b>BRA-COM</b>	0,534 $\pm$ 0,066	0,580 $\pm$ 0,055
<b>BRA-ANX</b>	<0,041	0,018 $\pm$ 0,002
<b>BRA-FER</b>	<0,041	<0,016
<b>BRA-NEU</b>	2,980 $\pm$ 0,279	2,830 $\pm$ 0,575
<b>BRA-SULJ</b>	0,787 $\pm$ 0,078	0,737 $\pm$ 0,032
<b>BRA-FOR</b>	5,940 $\pm$ 0,027	6,290 $\pm$ 0,041
<b>BRA-VIT</b>	7,068 $\pm$ 0,199	6,953 $\pm$ 0,081

GFAAS – Espectrometria de absorção atômica com forno de grafite

ICP-MS – Espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado

$\delta$  - desvio padrão

O objetivo da determinação por ICP-MS foi avaliar a exatidão do método analítico, buscando valores que não exibissem diferenças estatisticamente significativas. O método de regressão linear foi usado para comparar os resultados obtidos entre as duas técnicas empregadas e a equação expressa com intervalos de confiança foi:

$$[\text{ICP-MS}] = 1,01 \pm 0,05 [\text{ETAAS}] - 0,01 \pm 0,15, \quad r = 0,9975$$

Estes resultados demonstram que a inclinação e o intercepto calculado não diferem significativamente a partir do “ideal” valores de 1 e 0 respectivamente, evidenciando que não há uma diferença sistemática entre os valores obtidos pela determinação de chumbo empregando GHFAAS e ICP-MS. Os valores obtidos permitem inferir que se for avaliada a duração do tratamento para anemia, os mesmos precisam ser considerados. A Farmacopeia dos Estados Unidos estabelece que valores de Pb superiores a  $0,5 \mu\text{g g}^{-1}$  em medicamentos são valores elevados e podem ser prejudiciais. Quatro das dezesseis amostras analisadas possuem valores acima do máximo estabelecido e podem trazer toxicidade.

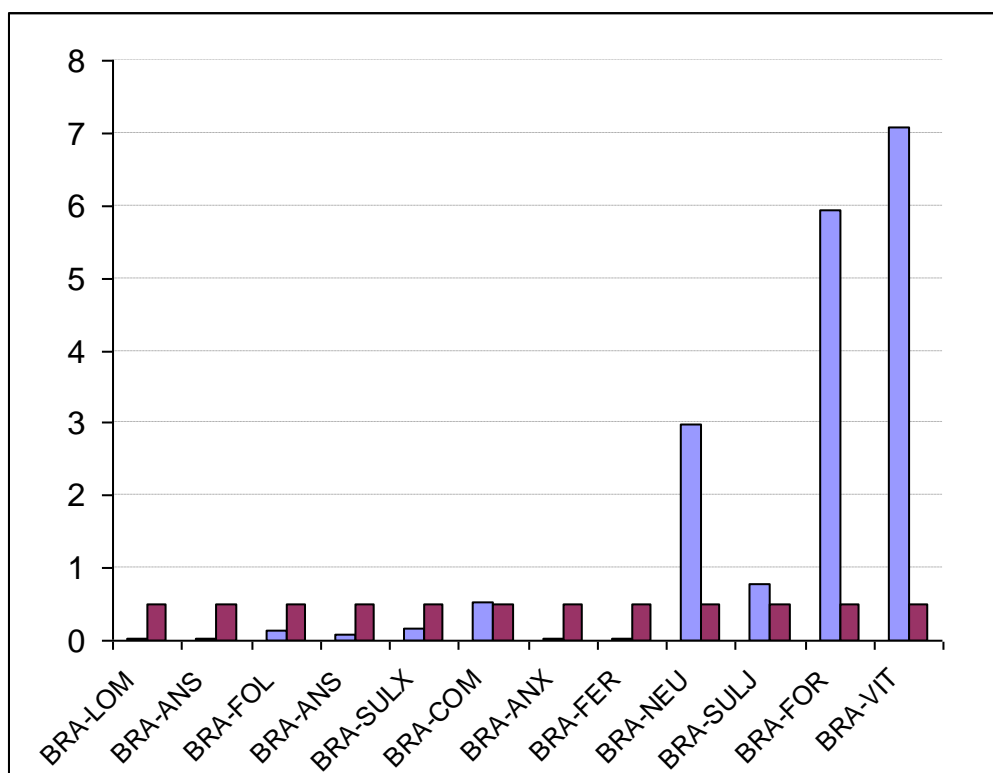


Figura 2 – Gráfico de barras de comparação entre a quantidade máxima permitida (rosa escuro) para o medicamento e a quantidade encontrada (lilás).

Para melhor visualização, os resultados foram organizados no gráfico exibido pela figura 2, onde foram construídas barras que comparam a concentração máxima de chumbo permitida, segundo a legislação da farmacopeia, em rosa escuro (equivalente à  $0,05 \mu\text{g g}^{-1}$ ) e a concentração encontrada nas amostras analisadas, em lilás. Esse gráfico permite inferir que cinco, das doze amostras analisadas possuem valores de concentrações de chumbo acima do valor máximo permitido pela legislação da farmacopeia.



## **VI. DISCUSSÃO**

### **VI.1 A EFICÁCIA DO MÉTODO DE DETERMINAÇÃO UTILIZADO**

O método utilizado para determinação dos valores de chumbo foi empregado considerando sua aplicabilidade analítica, sua confiabilidade química e sua sensibilidade para determinação. Os parâmetros obtidos demonstraram que o método é confiável para tal determinação do metal pesado.

### **VI.2 VALORES OBTIDOS E OS LIMITES MÁXIMOS PERMITIDOS**

A Farmacopeia norte-americana estabelece  $0,5 \mu\text{g g}^{-1}$  como valor máximo permitido e os valores obtidos são discutidos adiante.

As amostras BRA-LOM, BRA-ANS1, BRA-ANX e BRA-FER demonstraram valores indetectáveis para o método utilizado, não podendo assim serem considerados confiáveis para inferir quantidades reais. É interessante salientar que a sensibilidade do método é cerca de dez vezes menor do que o valor máximo permitido pela Farmacopeia, o que garante uma segurança do estudo frente aos valores que seriam encontrados.

As amostras BRA-FOL, BRA-ANS2 e BRA-SULX tinham valores detectáveis pelo método, mas menores do que os valores máximos estabelecidos para a Farmacopeia. É importante frisar que mesmo com essas doses encontradas e levando em consideração as tomadas diárias, deve-se manter o controle sobre o uso dessas drogas.

As amostras BRA-COM, BRA-NEU, BRA-SULJ, BRA-FOR e BRA-VIT todas possuem valores maiores do que o máximo estabelecido pela Farmacopeia. É importantíssimo considerar os valores que possivelmente serão ingeridos nas doses, que, a depender da droga utilizada e do seu esquema posológico podem ser prejudiciais. Por exemplo, a ingestão de BRA-VIT, por três

vezes ao dia, mesmo que em sua dose mínima, pode ser o suficiente para levar o paciente a um quadro de saturnismo.

### **VI.3 POSSÍVEIS RISCOS DOS VALORES OBTIDOS À SAÚDE HUMANA**

As drogas com maiores quantidades de chumbo, podem causar uma doença que é conhecida como saturnismo, caracterizada pela intoxicação por chumbo. Como a dose utilizada é mantida por um período mínimo de 06 meses, afim de garantir a reconstituição dos estoques de ferritina, a bioacumulação de chumbo pode ser prejudicial.

Essas alterações que podem ser bioquímicas, que inicialmente pode ser agudas com tendência à cronificação haja vista o tempo de uso, varia de acordo com o sistema afetado.

No sistema gastrointestinal vão surgir cólicas saturninas, no sistema neuromuscular, o chumbo promove uma desmielinização cursando com paralisia saturnina. O paciente com uso de medicação por muito tempo tem tendência a desenvolver encefalopatia por chumbo.

No sangue vão surgir pontilhados basófilos nos eritrócitos levando à um novo quadro de anemia que era objetivo do uso da droga, sendo microcítica e hipocrômica.

O chumbo ainda vai alterar o sistema cardiovascular, causando miocardite crônica, hipotonia e hipertonia levando à hipertensão arterial. Ainda evolui lesão renal há nefrite intersticial reversível.

## VII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A espectrometria de absorção atômica com atomização eletrotérmica demonstrou ser eficaz para determinação de chumbo nos medicamentos utilizados no tratamento da anemia ferropriva. O método proposto apresentou boa precisão, exatidão (a partir da análise por ICP-MS) e sensibilidade.

Os medicamentos utilizados no tratamento da anemia ferropriva precisam de análises mais aprofundadas considerando as diversas possibilidades de obtenção - baratas, cabe ressaltar - e por serem vendidos em larga escala, sem esquecer a distribuição gratuita, para crianças.

Não estabelecer limites máximos permitidos para metais e metalóides em produtos farmacêuticos funciona como uma porta para a não preocupação dos laboratórios enquanto produtores de medicamentos. Visando o lucro, inicialmente e, obedecendo aos critérios mínimos da ANVISA, contaminantes podem chegar aos medicamentos sem um conhecimento prévio destes.

Das amostras analisadas, cinco apresentam valores de chumbo superiores ao máximo estabelecido pela Farmacopeia norte americana. Isso permite inferir que os medicamentos possuem contaminações de chumbo que, em uma amostra chega a ser até 10 vezes maior que o estabelecido pela Farmacopeia consultada.

A Farmacopeia brasileira precisa incluir valores máximos em produtos e não somente valores máximos permitidos para a ingestão, pois deve-se considerar que a posologia medicamentosa leva em consideração o tempo de tratamento, bem como o alvo terapêutico.

## VIII. SUMMARY

In this work is presented the development of a analytical strategy for investigate the lead content in medicines used in the anemia ferropriva treatment commercialized in Brazil. For investigation, was developed an analytical strategy utilizing electrothermal atomic absorption spectrometry. In this study, performed in Research group of Chemistry and Chemometrics in Federal University of Bahia – UFBA, fourteen commercial samples of medicines largement utilized for anemia treatment were selected, being samples of liquid medicines and solid medicines samples (in tablets). The method was validated or according with International United of Pure and Applied Chemistry and the International Harmonisation Conference of Technical Requirements for medicines samples. The obtained values were calculated with National Agencia of Sanitary Vigilance. As not exist a regulamentation in Brazilian Pharmacopoeia for the lead values, for the analysis type, considering the risk of ingested inorganic impurities during large time, as is the case of anemia.

**Keywords:** Toxicology Analysis, Lead, Ferroprive Anemia.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- [1] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília : Ministério da Saúde, 2005. 28p
- [2] Batista Filho M; Ferreira LOC. Prevenção e tratamento da anemia nutricional ferropriva: novos enfoques e perspectivas. Caderno de Saúde Pública. Rio de Janeiro. 1996; 12(3): 411-415.
- [3] De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, Kannengiesser C, Muckenthaler UM, Iolascon A, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. Haematologica. 2013; 98:845-853.
- [4] Andro M; Le Squere P, Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. European Journal of Neurology. 2013; 20:1234-1240.
- [5] Pietrangelo A. Haemochromatosis. Gut. 2003; 52:23-30.
- [6] Goodman LS, Gilman AG, Brunton LL. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro, RJ: McGraw-Hill: AMGH Ed.; 2006. XXIV, 1821 p.
- [7] Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008; 30(5):390-397.
- [8] Levy MN, Berne RM, Koeppen BM, Stanton BA. Fisiologia. 6. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier. 2009: XIV, 844.
- [9] Cardoso KA. Produção de sulfato ferroso a partir do resíduo proveniente da mineração de ferro Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa

---

Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. 2012; Florianópolis.

[10] Peterson M. Produção de Sulfato Ferroso a Partir da Pirita: Desenvolvimento Sustentável. Tese de Doutorado, Florianópolis (SC), Universidade Federal de Santa Catarina. 2008; 127p,.

[11] Martins G, Almeida AF. Reuso e Reciclo de Águas em Indústria Química de Processamento Dióxido De Titânio. Monografia, Salvador (BA), Universidade Federal da Bahia, Escola politécnica. 1999; 69p.

[12] Oga S. Fundamentos de toxicologia. 2. ed. São Paulo, SP: Atheneu. 2003: 474 p.

[13] Husain S, Rao RN. High performance liquid chromatographic monitoring of process impurities in drugs. *Process Control and Quality*. 1997; 10: 41-57.

[14] Rao RN, Nagaraju V. An overview of the recent trends in development of HPLC methods for determination of impurities in drugs. *Journal of Pharmaceutical And Biomedical Analysis*. 2003; 33(3):335-377.

[15] Pearce JMS. Burton's line in lead poisoning. *European Neurology*. 2007; 57: 118–119.

[16] Mason LH, Harp JP, Han DY. Pb neurotoxicity: Neuropsychological effects of lead toxicity. *BioMed Research International*. 2014. <http://doi.org/10.1155/2014/840547>

[17] Farmacopeia Brasileira; 2010, 5ª ed., Parte I, p. 171.

---

[18] The United States Pharmacopeia; NF 20 : the national formulary. Rockville, MD: USPC, 2001-2002. 2675p.

[19] Sharma P, Dubey RS. **Lead toxicity in plants**. Braz. J. Plant Physiol. 2005; 17(1).Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-04202005000100004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04202005000100004&lng=en&nrm=iso)>. Acessado em 20 de Fevereiro de 2015.

[20] Portugal LA, Matos GD, Lima DC, Brito GB, Fernandes AP, Ferreira SLC. Determination of lead in aluminum and magnesium antacids using electrothermal atomic absorption spectrometry. Microchem. J. 2011; 98:29-31.

[21] Moreira FR, Moreira JC. A cinética do chumbo no organismo humano e sua importância para a saúde. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro. 2004; 9(1). Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232004000100017&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232004000100017&lng=en&nrm=iso)>. Acessado em 30 de setembro de 2015.