

**A IMPORTÂNCIA E APLICAÇÃO DA CROMATOGRAFIA GASOSA NA
ÁREA FARMACÊUTICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**THE IMPORTANCE AND APPLICATION OF GAS CHROMATOGRAPHY IN
PHARMACEUTICAL AREA: A REVIEW OF THE LITERATURE**

Cibele Nascimento Queiroz¹; Jessika Marina Campelo²; Claudina de Oliveira França³;
Severino Grangeiro Junior⁴;

ENDEREÇO DOS AUTORES:

^{1,2,3}Estudantes do Curso de Farmácia do Programa Institucional de Iniciação Científica de 2014/2015 (PIBIC/CNPq/IMIP - FPS) da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil.

⁴Tutor do Curso de Farmácia e Tutor do laboratório de Química Orgânica e Físico-Química da FPS.

^{1,2,3,4}Faculdade Pernambucana de Saúde, Av. Jean Emile Favre, nº 422 - Imbiribeira, Recife, PE, Brasil; CEP: 51.200-060.

E-mail: cibelenqueiroz@hotmail.com; jessika659@hotmail.com; dininha@hotmail.com
severino.grangeiro@lafepe.pe.gov.br;

RESUMO

A Cromatografia Gasosa (CG) consiste em um método de separação no qual os componentes a serem separados se distribuem entre duas fases, uma estacionária e outra móvel. Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre o uso da CG em trabalhos que utilizaram a metodologia da CG. Aplicando-a na identificação, quantificação, determinação e/ou validação do método de compostos que possuam interesses farmacêuticos. Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo sistemática, experimental, exploratória e descritiva abordando várias fontes literárias, por meio de buscas sistêmicas empregando os meios eletrônicos e utilizando descritores seletivos. Sendo selecionados aqueles que repercutiam influência farmacêutica. Foram pesquisados artigos na língua portuguesa e inglesa, publicados no período de 2010 a 2014. Sendo selecionadas 22 bibliografias, onde 13 são artigos publicados em revista, 06 dissertações de mestrado, 02 trabalhos apresentados em evento internacional e 1 tese de doutorado. Foram identificados trabalhos nas áreas toxicológicas e análises clínicas, farmacognosia, fiscalização sanitária e tecnologia dos medicamentos. Entre estas a mais explorada foi o ramo da toxicologia e análises clínicas sendo abordados em 10 trabalhos (45,45%) seguido da farmacognosia com 8 trabalhos (36,36%). A CG mostrou-se um método, rápido, simples, sensível, seletivo e eficaz nos trabalhos analisados, além de garantir precisão, confiabilidade e veracidade para os compostos analisados.

Palavras-chave: Cromatografia gasosa (CG), área farmacêutica, revisão literatura, análise qualitativa e quantitativa.

ABSTRACT

Gas chromatography (GC) consists of a separation method in which the components to be separated are distributed between two phases, one stationary and one movable. This study aimed to conduct a literature review on the use of CG in studies using the methodology of CG. Applying to the identification, quantification, determination and / or validation of the method of compounds having pharmaceutical interest. This is a literature review of systematic, experimental, exploratory and descriptive addressing various literary sources, through systemic search using the electronic media and using selective descriptors. Being selected those who had repercussions pharmaceutical influence. They searched articles in Portuguese and English, published from 2010 to 2014. Being selected bibliographies 22, where 13 are articles published in magazine, 06 dissertations, 02 papers presented at the international event and 1 doctoral thesis. Works were identified in the toxicological areas and clinical analysis, pharmacognosy, sanitary inspection and drug technology. Among these the most exploited was the branch of toxicology and clinical analysis being addressed in 10 papers (45.45%) followed by pharmacognosy with 8 work (36.36%). The CG showed a method, fast, simple, sensitive, selective and effective in the analyzed studies, and ensure accuracy, reliability and truthfulness to the compounds analyzed.

Keywords: Gas chromatography (GC), pharmaceutical field, literature review, qualitative and quantitative analysis.

1. INTRODUÇÃO

A cromatografia pode ser definida como uma técnica em que os compostos de uma mistura são separados dependendo da velocidade com que são transportados através de uma fase estacionária, por um líquido ou gás da fase móvel. Esta técnica tem inúmeras aplicações, desde a separação de componentes relativamente voláteis, como purificações de produtos farmacêuticos, proteínas, esteróides, entre outras¹.

Este método analítico pode ser aplicado para realizar análises do tipo qualitativo e quantitativo. Na análise qualitativa, esta metodologia é essencialmente utilizada para detectar a presença ou ausência de determinados componentes numa mistura, desde que as amostras não sejam muito complexas e os compostos a detectar sejam conhecidos. Para determinar a composição de misturas complexas recorre-se, normalmente, às técnicas hifenizadas, em que um espectrômetro de massa (MS) ou um detector de ultravioleta (UV) é acoplado ao cromatógrafo, de modo a conseguir identificar as várias espécies presentes. Já na análise quantitativa compara-se a área do pico de um padrão, num cromatograma, com a área do pico originado por um composto é possível determinar a quantidade presente nessa amostra².

Na Cromatografia Gasosa (CG) os componentes da amostra são vaporizados no injetor e, então, é introduzida na cabeça da coluna cromatográfica. A eluição é feita por um fluxo constante da fase móvel gasosa. No trajeto da amostra pela coluna, a amostra é separada em consequência de sua partição e interação das moléculas entre uma fase móvel gasosa e uma fase estacionária líquida ou sólida².

A combinação da cromatografia a gás e a espectrometria de massas é conhecida como CG/MS. A espectrometria de massas mede a razão massa por carga (m/z) de íons que são produzidos pela amostra. Como a maioria dos íons produzidos pelo espectrômetro apresenta uma carga unitária ($z = 1$), faz com que o equipamento

apresente apenas o valor das massas de cada composto e suas frações². Outros detectores são utilizados na CG como o Detector por Ionização em Chama (CG-FID), alguns seletivos como para nitrogênio e fósforo (CG-DNP), outro com Detecção Fotométrica de Chama (CG-FPD) entre tantos diversos¹.

O uso da CG garante na sua análise identificar e quantificar compostos revelando o conteúdo que realmente estão presentes na amostra, logo analisa-se os vários componentes estabelecido nas substâncias analisadas, onde é produzido um pico espectral específico, com um também característico tempo de retenção, que é definido como o tempo decorrido entre a injeção da amostra e a avaliação do pico³.

Para ter mais segurança na identificação dos picos individuais e controlar a pureza de um pico cromatográfico, é recomendável analisar a substância por CG-MS. Esse processo além de separar os componentes, fornece um espectro de massas para cada pico, indicando a massa molecular e o padrão de fragmentação de cada um. O padrão de fragmentação pode ser comparado com os constantes na biblioteca de espectros de massas³. A CG é o método de escolha para separar e quantificar diversas substâncias, identificando seus componentes, e apesar de sua extrema precisão é um método considerado simples.

Identificar compostos desejáveis ou não em fluídos corporais faz parte de uma investigativa tanto a nível clínico como em grau de pesquisa. A metodologia da CG vem mostrando eficácia nas análises clínicas, avaliando compostos presentes em amostra de urina, soro e plasma. A água é a matéria-prima mais utilizada na produção de várias formas farmacêuticas, sendo um constituinte da própria formulação e exigindo para tal uma série de especificações físico-químicas e microbiológicas. Além disso, é um insumo de utilização imprescindível para testes laboratoriais e procedimentos de limpeza de equipamentos e utensílios. A certificação do controle de qualidade da água

trata-se de uma atividade de máxima prioridade e de periodicidade constante. A CG possibilita a análise de agentes contaminante presentes em água identificando-os e quantificando-os. Na área da farmacognosia a CG é bastante útil na determinação de compostos presentes em amostras naturais e até mesmo substâncias indesejáveis como conteúdos tóxicos advindos de pesticidas.

Amostras de medicamentos, soro, plasma, urina, água, óleos essenciais sementes, frutos, ervas podem ser analisadas em CG, pois esta garante ser um método simples, preciso, sensível e rápido mostrando-se eficaz por ser altamente seletivo e específico na identificação de compostos constituintes de suas amostras e também de substâncias contaminantes.

Esta pesquisa teve como objetivo levantar trabalhos que utilizaram o método da CG para a identificação dos componentes de seus analíticos, que ressaltassem grande importância na área farmacêutica.

2. METODOLOGIA

O presente artigo foi desenvolvido através de revisão bibliográfica do tipo sistemática, experimental, exploratória e descritiva abordando várias fontes literárias, por meio de buscas sistêmicas empregando os meios eletrônicos como: Google Acadêmico, Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e EBSCO, utilizando os descritores: Cromatografia gasosa, produtos farmacêuticos, análises toxicológicas, análises em medicamentos, análises em água, análises em óleos essenciais e compostos voláteis. Sendo selecionados aqueles que repercutiam influência na área farmacêutica. Foram pesquisados artigos na língua portuguesa e inglesa e utilizadas 22 (vinte duas) bibliografias, com publicações de 2010 a 2014.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 22 (vinte dois) trabalhos pesquisados, foram encontrados 13 (treze) artigos publicados em revista (59,9%), 06 (seis) dissertações de mestrado (27,27%), 02 (dois) trabalhos apresentados em evento internacional (9,09%) e 1 (uma) tese de doutorado (4,54%) publicados entre de 2010 à 2014 produzindo assim um caráter relevante para esta pesquisa (Figuras 1 e 2). As pesquisas realizaram análises com medicamentos, fluídos corporais, frutos, sementes, alimentos e água para consumo humano. Foram avaliados compostos voláteis, produtos de degradação de medicamentos, ácidos, fármacos, composição química dos óleos analisados, hormônios, e substâncias tóxicas em alimentos e fluídos corporais. Em todos os trabalhos foram estudadas diferentes substâncias de pesquisa e em amostras diversificadas (Tabela 1).

Das áreas de interesse farmacêutico dos trabalhos pesquisados, o campo da Toxicologia/Análises Clínicas, evidenciou 10 (dez) trabalhos (45,45%), seguidos de 08 (oito) pesquisas em Farmacognosia (36,36%), e 01 para cada área restantes (4,54%), respectivamente Cosméticos, Fiscalização Sanitária, Tecnologia dos alimentos e Tecnologia de medicamentos (Figura 3).

Os fluídos corporais como plasma, urina e soro carregam consigo inúmeras substâncias de importância para a ciência farmacêutica, em casos clínicos e ainda para níveis investigativos de cunho judicial. Métodos precisos, sensíveis e rápidos como o proporcionado pela CG mostram-se eficazes para essas análises.

No caso da toxicologia e análises clínicas, mais do que avaliar as taxas rotineiras já conhecidas e elucidadas, estas pesquisas mostraram o importante papel da CG nas determinações de compostos presentes em amostras de fluídos corpóreos e água que interferem diretamente na saúde individual, coletiva e ambiental.

De acordo com Eller 2014, a CG mostrou-se eficaz para a detecção de carnabinóides em urina⁴. Já Mohr et.al 2011, ressaltou em seus resultados que o método para determinação de bifenilos policlorados (PBCs) em amostras de soro de cordão umbilical, combinada com cromatógrafo a gás equipado com microdetector de captura de elétrons (GC- μ ECD) e confirmada por GC-MS, demonstrou ser linear, preciso, exato e sensível, além de simples e de baixo custo, podendo ser utilizado em análises rotineiras para pequenas amostras de soro sanguíneo⁵.

Segundo a pesquisa de Cunha 2013, o método analítico desenvolvido empregando cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS) é capaz de identificar e quantificar dietilpropiona (DIE), fenproporex (FEN) e sibutramina (SIB) inalterados em urina em concentrações a nível de traços⁶.

Já os estudos de Hahn et.al. 2012 desenvolveu e validou um método para a determinação simultânea de topiramato, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital em plasma por CG⁷.

Já no âmbito da farmacognosia sempre haverá muito a se explorar, devido a uma ampla flora e fauna constituída com milhões de compostos ainda desconhecidos ou com estudos em andamento. A determinação destas substâncias presentes nas diversas formas de amostras como em frutos, sementes e ervas ainda pouco conhecida e que possuam interesses farmacêuticos é uma porta aberta para buscar novas soluções ou aprimoramento de tratamentos já bem explanados.

Os óleos essenciais (OE) são metabólitos secundários produzidos por plantas, sendo misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, geralmente odoríferas e líquidas. Seus principais componentes são terpenóides (preponderantes) e fenilpropanóides⁹. Os OE tem suma importância farmacêutica, por possuírem muitos componentes que produzem atividades terapêuticas. Quando se estudam OE geralmente

se trabalha com a técnica de CG/MS, análise qualitativa, e a um detector de ionização de chama, análise quantitativa. A identificação pode ser feita através da utilização de uma biblioteca de compostos ou através de índices específicos como o índice de retenção⁹.

Baseado nos trabalhos pesquisados a CG mostrou-se uma importante etapa no processo de reconhecimento dessas substâncias oferecendo, análises rápidas, confiáveis e sensíveis. De acordo com Castro 2010, a técnica de CG/EM proporcionou a identificação de vinte e três compostos químicos no óleo essencial de *Cymbopogon nardus* (L.), entre monoterpenos e sesquiterpenos¹⁰.

4. CONCLUSÃO

Denota-se que as aplicações da CG são extremamente abrangentes, seu uso nas diversas áreas farmacêuticas expressa garantia de confiabilidade pelo método expressar alta sensibilidade, rapidez e precisão. Por outro lado, a CG demonstra ser um método que ainda há uma grande extensão a ser explorada pela ciência. Com tudo, a técnica da CG possibilita ao profissional farmacêutico garantir em suas análises não apenas a comprovação dos dados que constituem a amostra avaliada, mas desvendar o desconhecido garantindo novas certezas de uma verdade pouco conhecida tanto a ciência quanto ao usuário dos produtos analisados e ainda despertar o interesse de buscar novos conhecimentos, delineando outros questionamentos e aprofundando-se cada vez mais em soluções para a ascensão da saúde e bem estar.

AGRADECIMENTOS

Os autores deste trabalho agradecem ao programa de iniciação científica PIBIC/CNPq/IMIP, à instituição de ensino Faculdade Pernambucana de Saúde e ao Hospital-Escola IMIP, pela oportunidade da realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Krull, I; Analytical chemistry, Ed. Intech, 2012
2. Skoog DA. Fundamentos de Química Analítica. 8ª ed. São Paulo: Thomson, **2008**.
3. Hites R.A. Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry, Chapter 31-Gas Chromatography-Mass Spectrometry, 1997.
4. Eleer SCWS. Estudo da incerteza de medição de análises toxicológicas de substâncias psicoativas em urinas [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo; 2014.
5. Mohr S, Schwanz TG, Wagner R. Determinação de bifenilopoliclorados em soro de cordão umbilical através de extração por hidrólise ácida seguida de cromatografia a gás acoplada a um microdetector de captura de elétrons. Química nova. 2011; 444-449
6. Cunha RL. Desenvolvimento de método analítico para determinação de estimulantes anfetamínicos inalterados de interesse forense em urina empregando dlme e gc-ms [dissertação]. Salvador: Instituto de química da Universidade Federal da Bahia; 2013.
7. Hahn RZ, Kreutz OC, Antunes MV, Linden R. Determinação simultânea de topiramato, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital em plasma empregando cromatografia a gás com detector de nitrogênio e fósforo. Química nova. 2013; 720-724.
8. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 1ed. Porto Alegre: Ed. Universitária/UFRGS/Ed.UFSC; 1999.
9. Czapak MP, Bandoni A. Os recursos vegetais Aromáticos no Brasil: Seu aproveitamento para a produção de aroma e sabores. 1 ed. Vitória: EDUFES; 2008.

10. Castro HG, Perini VBM, Santos GR, Leal TCAB. Avaliação do teor e composição do óleo essencial de *Cymbopogon nardus* (L.) em diferentes épocas de colheita. *Revista Ciência Agronômica*. 2010; 1806-6690.

LEGENDAS - TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Tabela dos trabalhos que utilizaram a CG para Análise de Produtos de Interesse Farmacêutico.

Figura 1: Tipo de Trabalhos Pesquisados.

Figura 2: Ano dos Trabalhos Pesquisados.

Figura 3: Áreas de Interesse Farmacêutico dos Trabalhos Pesquisados.

ILUSTRAÇÕES - TABELAS E FIGURAS

Tabela 1

Nº	Ano	Tipo de Trabalho	Produto principal analisado	Produto identificado	Grande área Farmacêutica
01	2013	Tese de Doutorado	Óleo essencial	Prospecção micoquímica	Farmacognosia
02	2011	Dissertação de Mestrado	Gel de clorexidina	Produtos de degradação da clorexidina	Tecnologia de medicamentos
03	2012	Dissertação de Mestrado	Óleo essencial	Compostos Voláteis	Farmacognosia
04	2012	Dissertação de Mestrado	Ácidos Graxos de Frutos Amazônicos	Ácidos graxos ácidos oleico, linoleico, palmítico, mirístico e láurico.	Farmacognosia
05	2013	Dissertação de Mestrado	Urina	Estimulantesanfetamínicos inalterados	Toxicologia/Análises clínicas
06	2013	Dissertação de Mestrado	Plasma humano	Ketamina e piperazinas	Toxicologia/Análises clínicas
07	2014	Dissertação de Mestrado	Urina	Substâncias Psicoativas	Toxicologia/Análises clínicas
08	2010	Artigo de Revista	Óleo essencial	Análise quantitativa dos substituintes presentes nos óleos	Farmacognosia
09	2011	Artigo de Revista	Óleo essencial	Composição química dos óleo essencial	Farmacognosia
10	2011	Artigo de Revista	Soro de cordão umbilical	BifenilosPoliclorados	Toxicologia/Análises clínicas
11	2012	Artigo de Revista	Resíduo de Maracujá	Compostos Voláteis	Indústria de essências
12	2012	Artigo de Revista	Urina	Ácido trans-transmucônico	Toxicologia/Análises clínicas
13	2012	Artigo de Revista	Alfavaca, orégano e	Óleos Essenciais	Farmacognosia

			tomilho		
14	2012	Artigo de Revista	Plasma humano	Fármacos	Toxicologia/Análises clínicas
15	2013	Artigo de Revista	Frutos adstringentes e destanizados	Compostos Voláteis	Farmacognosia
16	2013	Artigo de Revista	Mortadela elaborada com óleos vegetais	Ácidos graxos e teor de colesterol	Tecnologia dos Alimentos
17	2013	Artigo de Revista	Plasma humano	Topiramato, Carbamazepina, Fenitoína e Fenobarbital	Toxicologia/Análises clínicas
18	2014	Artigo de Revista	Medicamentos falsificados e apreendidos	Ausencia de substâncias farmacologicamente ativas	Fiscalização Sanitária
19	2014	Artigo de Revista	Feijão	Pesticidas organofosforados	Toxicologia em alimentos
20	2014	Artigo de Revista	Óleo de sementes da Carnaúba	Ácidos graxos	Cosméticos
21	2010	Trabalho apresentado em evento internacional	Águas de abastecimento público	Hormônio estrógenos	Toxicologia/Análises clínicas
22	2014	Trabalho apresentado em evento internacional	Águas superficiais	Interferentes endócrinos	Toxicologia/Análises clínicas

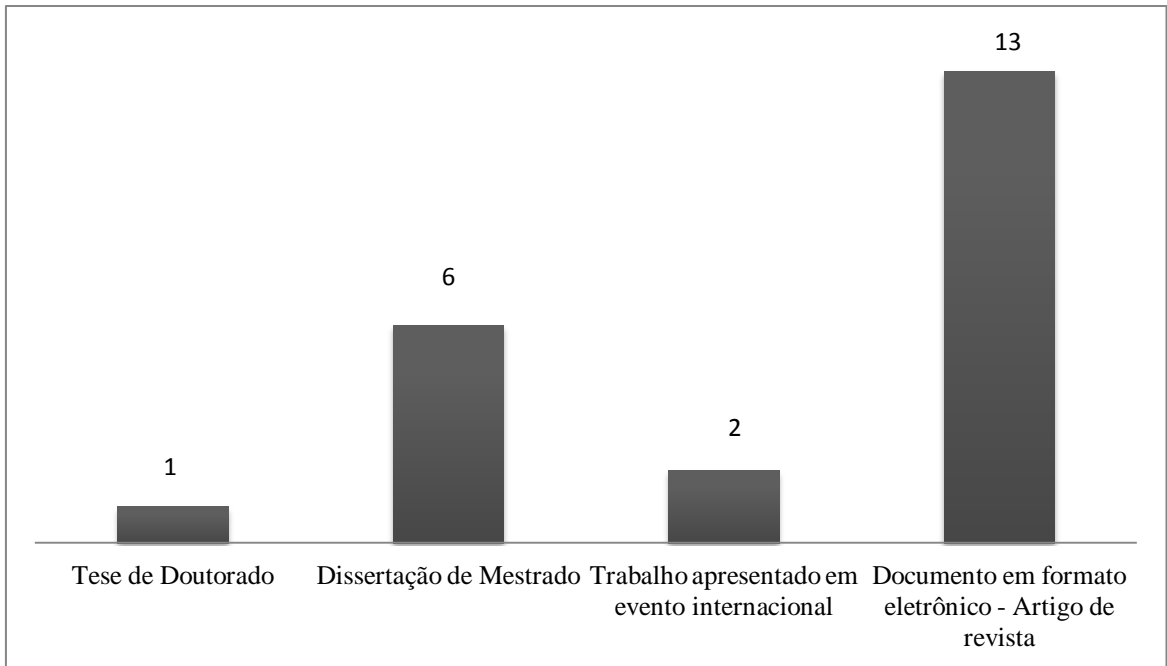


Figura 1

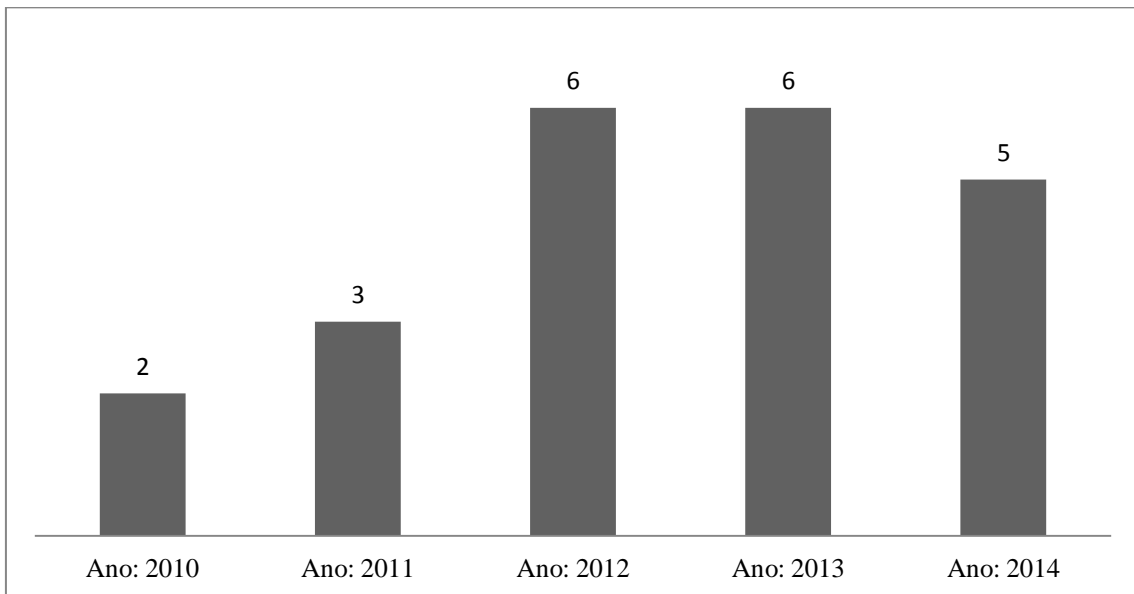


Figura 2

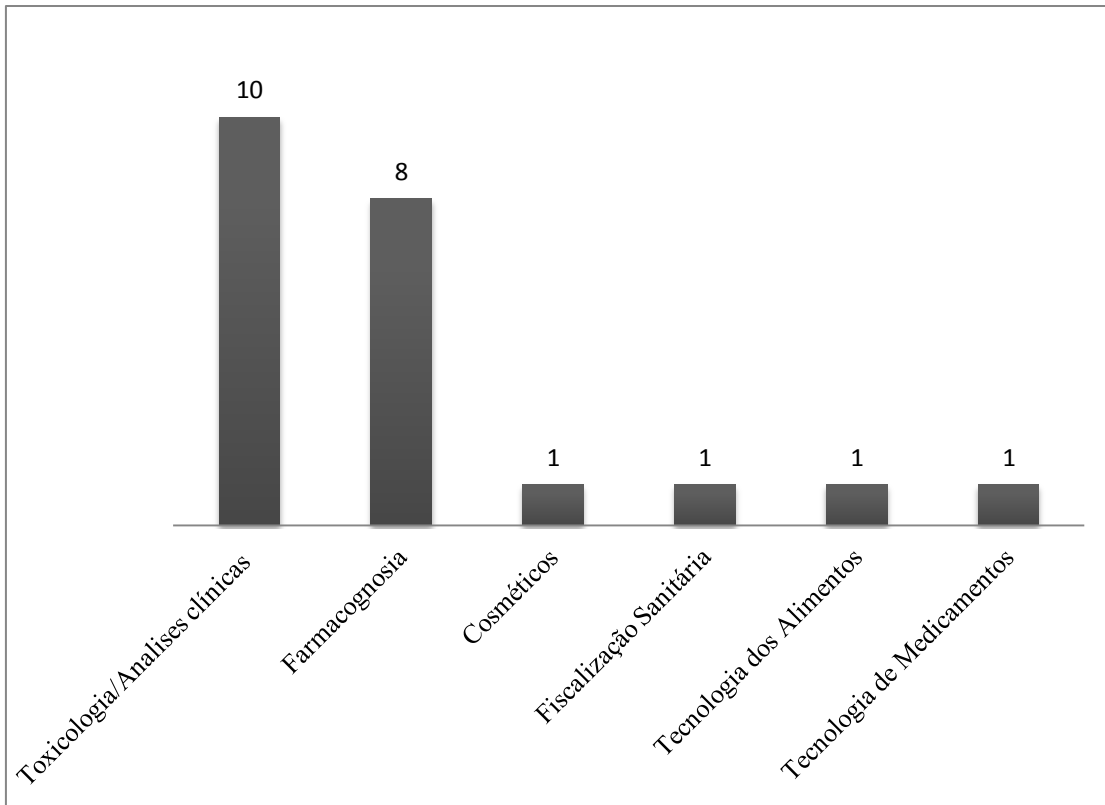


Figura 3