

Notas do Conselho Editorial

Biodisponibilidade e Bioequivalência - Segundo H P Rang e M M Dale (Farmacologia, 2ª edição, Guanabara Koogan, 1993), "o termo biodisponibilidade é usado para indicar a proporção geral da droga que passa à circulação sistêmica, após administração oral, levando em consideração a absorção e a degradação metabólica local - segundo a FDA, biodisponibilidade é 'a taxa e extensão com que a porção terapêutica é absorvida e se torna disponível para o local de ação da droga'. O uso duplo de 'e' dá à definição quatro possíveis significados, dois dos quais são obscurecidos pelo significado incerto da frase 'torna-se disponível para o local de ação da droga'. - Um problema é que não é uma característica apenas de

preparação da droga, já que variações na atividade enzimática ou motilidade intestinal afetarão esta. Por causa disso, não se pode falar da biodisponibilidade de uma preparação específica, mas apenas daquela preparação em determinado indivíduo, em uma ocasião particular [...]. Tais incertezas não evitam que companhias farmacêuticas enfatizem a 'elevada disponibilidade' de suas preparações como um ponto de venda. Estas compreendem bem o impressionismo".

Como assinala a professora Luciane Araújo, do Curso de Farmácia da Unimep, "quando se compara a biodisponibilidade de formulações diferentes que possuem o mesmo fármaco, estuda-se a bioequivalência. De acordo com Goodman &

Gilman (1990), as formulações de uma droga denominam-se quimicamente equivalentes quando correspondem aos padrões químicos e físicos estabelecidos pelas repartições governamentais. São considerados como biologicamente equivalentes se produzem concentração similares da droga no sangue e nos tecidos, e são designados terapeuticamente equivalentes, caso proporcionem um benefício terapêutico igual na experiência clínica. Quando duas ou mais formulações de um mesmo fármaco forem equivalentes em todos os aspectos acima, significa que são bioequivalentes ou que não diferem quanto às suas biodisponibilidades (V. Bioequivalência: uma questão política. Sinfarma Ano XXX, abril 1993).

Dia-a-dia

PERGUNTA 01

(Solicitante: SA, SI nº 310/98)

Solicito informações sobre a posologia e a duração da terapêutica das benzilpenicilinas cristalina, procaína e benzatina, em casos de infecções estreptocócicas.

RESPOSTA

As benzilpenicilinas são os antibióticos de primeira escolha para o tratamento de infecções por cocos Gram-positivos susceptíveis, como *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus pneumoniae*, entre outros estreptococos dos grupos A, B e alguns do grupo D.

As penicilinas citadas em sua questão se diferenciam quanto a concentração sanguínea máxima / dose e duração de efeito:

Benzilpenicilina cristalina: é usada nos casos graves, em pacientes hospitalizados e que se necessita de níveis séricos elevados do antibiótico e curta duração de ação. Pode ser sódica ou potássica. Sua dose varia de 5 a 30 milhões de unidades/dia, por infusão EV contínua ou em doses fracionadas a cada 2 ou 4 horas.

Benzilpenicilina benzatina: é uma forma de depósito destinada a aplicação IM profunda. Proporciona concentrações sanguíneas menores e longa duração de efeitos, pois é liberada mais lentamente dos depósitos intramusculares. Dentre todas as penicilinas de reposição disponíveis, é a que apresenta tempo de ação mais longo. Devido às baixas concentrações obtidas, seu uso é restrito aos microrganismos altamente susceptíveis a benzilpenicilina.

A posologia em adultos com infecções do trato respiratório superior por Estreptococos do grupo A é de 1,2 milhões unidades IM em dose única. Para crianças, a dose usual é de 25.000 a 50.000 unidades/Kg em dose única (dose

máxima de 1,2 milhões de unidades). Dose de 600.000 unidades IM produz níveis séricos detectáveis durante uma semana.

Benzilpenicilina procaína: outra forma de depósito e destinada à aplicação IM. Mantém níveis séricos mais altos que a benzatina e por períodos mais prolongados que a cristalina. Doses de 600.000 a 1.200.000 unidades por dia em uma ou duas doses são suficientes para a maioria das infecções susceptíveis à penicilina. Em geral, a duração do tratamento é de 10 a 14 dias.

REFERÊNCIAS:

- 1) Drug Evaluation: CCIS Micromedex Inc Versão Eletrônica. Vol. 96 (esp. em 31/06/98);
- 2) Drug Facts and Comparisons. 51 ed. St. Louis: Facts and Comparisons, 1997;
- 3) GILMAN, G. A. et. al.(Ed.) Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. México: McGraw-Hill, 1996;
- 4) MANUAL Merck de Medicina.-15. ed.- São Paulo: Roca, 1989;
- 5) Martindale: CCIS Micromedex Inc Versão Eletrônica. Vol. 96 (esp. em 31/06/98);
- 6) ROZENFELD, Suely, PEPE, Vera Lúcia Edais. Guia terapêutico ambulatorial. Porto Alegre: Artes Médicas. 420 p;
- 7) SILVA, Penildon. Farmacologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1994; Madrid: Médicos, 1995;
- 8) TAKETOMO, Carol K., HODDING, Jane H., KRAUS, Donna M. Pediatric dosage handbook. 2. ed. Hudson: Lexi-Comp., 1993;
- 9) ZANINI-OGA, editores. 2.ed. Guia de medicamentos, São Roque: IPEX, 97/98.

Respondido por: Emília Vitória Silva

PERGUNTA 02

(Solicitantes: KLH, EC, EF e CC,
SI n.ºs 036, 037, 043 e 045/99)

Gostaria de obter informações gerais sobre o XENICAL®.

RESPOSTA

O produto farmacêutico comercializado com o nome de XENICAL®, pelo Laboratório Roche, encerra como princípio ativo o **orlistato**, inibidor não sistêmico das lipases gastrointestinais (gástricas, pancreáticas e carboxilester),¹ que reduz em cerca de 33% a absorção da gordura ingerida na dieta diária do paciente.

O orlistato age, ligando-se às enzimas gastrointestinais, inibindo-as de modo irreversível e reduzindo a absorção de lipídios presentes na dieta diária, fazendo com que estes sejam eliminados pelas fezes. Por esta ação, o orlistato tem aplicação terapêutica na obesidade e na hiperlipidemia (excesso de substâncias gordurosas no sangue).

O orlistato deve ser usado com precauções nos seguintes casos: doenças gastrointestinais significativas, principalmente aquelas associadas à diarreias e em pacientes com deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D e E) ou que tenham riscos de desenvolver este tipo de deficiência (p. ex. dieta pobre em lipídios). O paciente deve ser informado que os efeitos adversos gastrointestinais associados ao orlistato aumentam em relação a quantidade de gordura ingerida na dieta diária.

As principais reações adversas ao uso do orlistato são de natureza gastrointestinal, tais como diminuição da consistência das fezes, esteatorréia (fezes gordurosas), aumento da defecação, incontinência fecal, flatulência, dor abdominal, náusea e vômito.^{1,3} Além disso, por reduzir a absorção de lipídios, inclusive o colesterol, o orlistato pode diminuir os níveis séricos de algumas vitaminas lipossolúveis (como as vitaminas A, D e E) e do próprio colesterol.^{1,2,3} Até o momento, não há descrição de

reações adversas sistêmicas significativas. Isto parece estar relacionado à absorção oral mínima do medicamento (5% ou menos).⁴

É importante esclarecer que o orlistato (XENICAL®) é um medicamento de uso muito recente. Por isso, há pouca experiência clínica sobre ele, o que torna os seus dados sobre segurança e toxicidade muito escassos. Portanto, sua aplicação clínica deve ser limitada e feita com cautela, reservada àqueles casos em que outras alternativas, correntemente utilizadas e, portanto, com maior experiência clínica, forem ineficazes ou impróprias ao paciente.

A dose usual, para o tratamento da obesidade, é de 120 mg, três vezes ao dia, junto às refeições.^{1,2,3} Para hiperlipidemia, os estudos revelam que a redução do nível de colesterol foi observada com doses de 30 a 120 mg, via oral, três vezes ao dia, após as refeições.¹

REFERÊNCIAS:

1. Drug Evaluations: CCIS Micromedex Inc. Versão Eletrônica, Vol. 99 (exp. 31/03/99);
2. Van Gaal LF; Broom JI; Enzi G; Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group. Eur J Clin Pharmacol; 54(2):125-32, 1998
Apr. Via internet: <http://www.bireme.br/cgi-bin/SearchCgi.src>;
3. FDA Advisory Committee Unanimously Recommends XENICAL(R) (Orlistat) for Weight Loss. Today's News. Via internet: <http://www.pnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/oracle/dbtmp/120021&EDATE=>
4. Tonstad S, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. Eur J Clin Pharmacol 1994; 46: 405-10.

Respondido por: Emília Vitória Silva

MICROMEDEX / DRUGDEX:

A melhor base de dados norte-americana em medicamentos.

CD-ROM Professional Ltda.: 034-236-1096 (MG); 011-289-7628 (SP);

021-567-2229 (RJ). E-mails: celso@triang.com.br (MG); cdromsp@hipernet.com.br (SP);

cdromrj@ibm.net (RJ).

PUBLICAÇÕES FUNDAMENTAIS EM FARMACOLOGIA E FARMACOLOGIA CLÍNICA

- FOYE, MEDICINAL CHEMISTRY • MARTINDALE: THE EXTRA PHARMAPOEIA • GOODMAN & GILMAN, PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS • PDR PHYSICIANS' DESK REFERENCE • PDR FOR NON-PRESCRIPTION DRUGS • THE MERCK INDEX • USP DI - UNITED STATES PHARMAPOEIA DRUG INFORMATION • USP XXIII + NATIONAL FORMULARY XVIII • USP DICTIONARY USAN
- OLIN, DRUG FACTS AND COMPARISONS • PDR GUIDE TO DRUG INTERACTIONS SIDE EFFECTS INDICATIONS • PDR GENERICS
- RANG & DALE, PHARMACOLOGY • LUND, WALTER (ED): THE PHARMACEUTICAL CODEX • KOROLKOVAS, DICIONÁRIO TERAPEUTICO GUANABARA • ZANINI, GUIA DE MEDICAMENTOS • STEDMAN, DICIONÁRIO MÉDICO

LIVRARIA CIENTÍFICA ERNESTO REICHMANN

(1936 - 1996) 60 anos
DDG: 0800 - 12 - 1416

MATRIZ (Metrô República):

Rua Dom José de Barros, 168, 6º andar. CEP: 01038-0000
Centro São Paulo -SP; Tel: (011) 255-1342 / 214-3167; Tel/Fax: (011) 255-7501

FILIAL (Metrô Santa Cruz):

Rua Napoleão de Barros, 639. CEP: 04024-002
Vila Clementino São Paulo - SP; Tel.: (011) 573-4381; Tel/Fax: (011) 575-3194