

AVALIAÇÃO DOS GOTEJADORES DE DIFERENTES MARCAS DE PARACETAMOL GOTAS COMERCIALIZADOS NO MERCADO BRASILEIRO

MARIA CRISTINA SAKAI¹, CRISTINA HEIDEIER², ALTAMIR B. SOUSA¹

1. Farmacêuticos do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário-USP
2. Aluna do Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas-USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 - 05508-900 - São Paulo, SP.
E-mail do autor responsável: mariacs@mail.hu.usp.br

INTRODUÇÃO

Algumas soluções ou suspensões farmacêuticas orais são destinadas à administração em pequenos volumes, utilizando-se como instrumento para sua mensuração um conta-gotas ou um frasco gotejador. Essa forma farmacêutica é geralmente utilizada, quando se deseja obter uma ação mais rápida em comparação aos comprimidos e drágeas⁴. Também, são freqüentemente prescritas em pediatria, devido à facilidade na administração, pois, geralmente, apresentam alta concentração em pequeno volume.

É importante evitar prescrever em gota, quando se deseja uma dose exata, visto que o volume de uma gota pode variar, dependendo da densidade e viscosidade do líquido, assim como do orifício do gotejador e do ângulo no qual se goteja⁵. Assim, apesar de a posologia em gotas indicada nas bulas ser a mesma, a correspondência das doses (em miligramas) pode diferir entre as marcas devido à inexistência de padronização dos gotejadores no mercado brasileiro.

O paracetamol (acetaminofeno) é um analgésico e antitérmico disponível comercialmente, na formas de solução oral em gotas, suspensão oral, comprimido e supositório. É um componente de numerosas associações medicamentosas, com indicação em resfriados, gripes e outras situações que causam dor e febre⁸. É amplamente utilizado pela população brasileira, pelo seu baixo custo e por não ser necessária a prescrição médica para sua aquisição, ou seja, é um medicamento de venda livre ou, em inglês, OTC (*over the counter*).

Sua ação analgésica deve-se à inibição da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central (SNC) e, em menor extensão, por agir, periféricamente, bloqueando a geração de impulsos nervosos nos nociceptores aferentes, responsáveis pela sensação de dor¹. Como antipirético, age no centro termo-regulador hipotalâmico, produzindo vasodilatação periférica, diminuindo, assim, a temperatura corpórea pela sudorese e a dissipação do calor⁸.

Em doses consideradas tóxicas ou em doses múltiplas, por tempo prolongado, o paracetamol pode promover alterações em vias metabólicas que levam ao desenvolvimento de danos e até falência hepática⁹.

Assim, os objetivos do presente trabalho são: avaliar as diferenças de concentração, em miligrama por gota, entre as doses de várias marcas de medicamentos comercializados, no Brasil, contendo, como princípio ativo, o paracetamol na apresentação de gotas orais (200 mg/ml), de acordo com a indicação de suas bulas e com o número de gotas liberadas por ml para cada gotejador e comparar essas doses com aquelas indicadas em literatura específica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Consultou-se o “Dicionário de Especialidades Farmacêuticas”³ (DEF) para selecionar as marcas do medicamento paracetamol gotas na concentração 200 mg/ml comercializado, no mercado brasileiro. Nas bulas disponíveis destas marcas pesquisadas, verificou-se a existência de informações relativas ao número de gotas contidas em 1 ml de medicamento e a posologia indicada.

Quando à bula, não informava o número de gotas/ml liberadas pelo gotejador da referida marca; consultou-se o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) do fabricante. Então, calculou-se a concentração do fármaco por gota (concentração teórica igual a 200 mg / n.º gotas em 1 ml) para cada marca do medicamento estudado. Verificou-se, também, a posologia indicada nas respectivas bulas, comparando-as com dados da literatura.

RESULTADOS

A Tabela 1 relaciona os tipos de medicamentos pesquisados, identificados por código alfabético e sua classificação como medicamento de referência, genérico ou similar. Assim, desta pesquisa, foram estudados o medicamento de referência, três medicamentos genéricos e oito medicamentos similares.

Tabela 1. Medicamentos avaliados no trabalho

Medicamento	Classificação
A	Referência
B	Genérico
C	Genérico
D	Genérico
E	Similar
F	Similar
G	Similar
H	Similar
I	Similar
J	Similar
K	Similar
L	Similar

A Tabela 2 mostra as posologias indicadas nas bulas e na literatura específica, de acordo com a faixa etária dos pacientes: adultos e crianças maiores de 12 anos e crianças menores de 12 anos. Para a primeira faixa etária, ou seja, pacientes maiores de 12 anos, verificou-se que todas as marcas indicam em suas bulas a posologia de 35 a 55 gotas / dose, exceto o medicamento C, em que se encontrou a posologia de 35 a 45 gotas/dose e não excedendo o total de cinco administrações em 24 horas para todas as marcas.

Já para pacientes menores de 12 anos, a posologia foi concordante com todas as marcas de uma gota / kg de peso / dose, quatro a cinco vezes ao dia. Entretanto, como pode se notar, na referida tabela, a posologia encontrada na literatura pertinente indica somente em mg / dose para pacientes maiores de 12 anos e mg / kg /dose para pacientes menores de 12 anos e não em número de gotas ⁶.

Tabela 2. Posologias por faixas etárias indicadas nas bulas dos medicamentos avaliados e preconizada na literatura específica

Faixa etária do paciente	Posologia indicada nas bulas dos medicamentos avaliados	Posologia preconizada na literatura ⁶
Adultos e crianças maiores de 12 anos	35 a 55 gotas / dose (exceto no medicamento C, onde encontrou-se a posologia de 35 a 45 gotas/dose) 3 a 5 vezes ao dia. Não exceder o total de 5 administrações em 24 horas	325 a 650 mg/dose a cada 4 a 6 horas ou 1000 mg/dose, 3 a 4 vezes ao dia. Não exceder 4,0 g ao dia no caso de tratamentos curtos e 2,6 g ao dia no caso de tratamentos prolongados
Crianças menores de 12 anos	1 gota / kg de peso / dose, 4 a 5 vezes ao dia. Não exceder o total de 5 administrações em 24 horas	10 a 15 mg /kg /dose a cada 4 a 6 horas. Não exceder o total de 2,6 g em 24 horas

A Tabela 3 mostra a correlação entre o número de gotas / 1 ml, concentração por gota, posologia e porcentagem de princípio ativo (mg/gota) de cada medicamento estudado em relação ao medicamento de referência. Os resultados mostram que os medicamentos similares F, G, H, I, J, K, L e M apresentam menor concentração (mg/gota) em relação ao medicamento de referência A. O similar E apresenta concentração (mg/gota) superior à do medicamento ao referência A (107,5% de princípio ativo em relação ao A) e, dentre os genéricos pesquisados, o medicamento B é o único que apresenta a mesma concentração (mg/gota) em relação ao medicamento de referência A.

O medicamento genérico C apresenta concentração (mg/gota) inferior à do medicamento de referência A (88,7% de princípio ativo em relação ao A) e o medica-

mento genérico D apresenta concentração (mg/gota) 50% menor, se comparado ao medicamento de referência A.

Já os medicamentos F, G, H e I apresentam 75,2% de princípio ativo em relação a A, enquanto J e K apresentam 68,4% de princípio ativo por gota de produto em relação ao mesmo medicamento de referência. E, por fim, os medicamentos L e M apresentam, respectivamente, apenas 60,2% e 58,6% de princípio ativo em relação ao medicamento de referência já citado (Figura 1).

Contudo, cinco das 13 marcas pesquisadas apresentaram problemas. Foram eles os fármacos D, J, K, L e M, os quais apresentam subdoses, tanto na doses mínimas (35 gotas) para adultos, quanto em pediatria (mg/kg/dose), comparado ao indicado na literatura (Figura 1).

Tabela 3. Conversão da posologia em gotas por dose para miligramas por dose de acordo com a correlação entre o número de gotas por 1 ml das marcas de paracetamol gotas estudadas e a diferença percentual da quantidade de princípio ativo obtida para cada medicamento similar e genérico em relação ao de referência.

Marca	Número de gotas correspondente a 1 ml do medicamento (gotas)	Concentração do medicamento por gota: 200 mg / nº de gotas em 1 mL (mg/gota)	Posologia convertida em mg/dose de acordo com a concentração do medicamento em mg/gota (= gotas/dose x mg/gota)			% de Princípio Ativo (mg/gota) em relação ao medicamento de referência (%)
			Pacientes adultos e crianças maiores de 12 anos. (mg/dose)	Pacientes menores de 12 anos. (mg/kg/dose)	Dose máxima para crianças menores de 12 anos (mg/dose)	
A	15	13,3	465,5 a 731,5	13,3	465,5	--
B	15	13,3	465,5 a 731,5	13,3	465,5	100
C	17	11,8	413,0 a 531,0	11,8	413,0	88,7
D	30	6,7	234,5 a 368,5	6,7	234,5	50,0
E	14	14,3	500,5 a 786,5	14,3	500,5	107,5
F	20	10,0	350,0 a 550,0	10,0	350,0	75,2
G	20	10,0	350,0 a 550,0	10,0	350,0	75,2
H	20	10,0	350,0 a 550,0	10,0	350,0	75,2
I	20	10,0	350,0 a 550,0	10,0	350,0	75,2
J	22	9,1	318,5 a 500,0	9,1	318,2	68,4
K	22	9,1	318,5 a 500,0	9,1	318,2	68,4
L	25	8,0	280,0 a 440,0	8,0	280,0	60,2
M	26	7,8	273,0 a 429,0	7,8	273,0	58,6

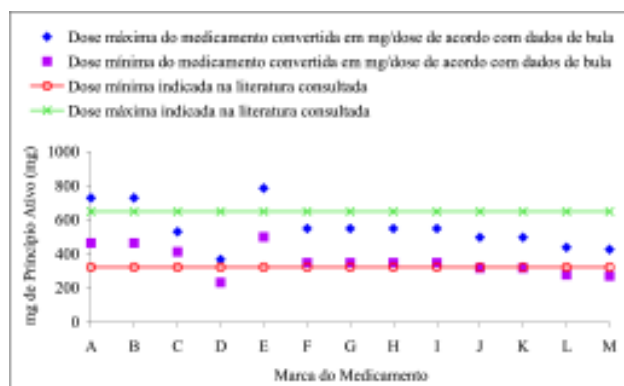


Figura 1. Faixa das doses mínimas e máximas em miligramas, de diferentes marcas de paracetamol e a dose indicada na literatura.

DISCUSSÃO

Todos os medicamentos pesquisados neste trabalho apresentavam, em suas bulas, a mesma posologia em gotas, por dose, exceto o medicamento C. Porém, apesar da posologia em gotas ser a mesma, a correspondência em miligramas por dose difere entre as diferentes marcas de paracetamol gotas, pois não há padronização nos gotejadores utilizados pelas indústrias.

Este fato pode acarretar ineficácia do medicamento, pois, em alguns casos, são administradas doses abaixo do recomendado pela literatura (marcas J, K, L e M)⁶. Segundo a Resolução RDC n.º 84, de 18 de março de 2002, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ficou estabelecido que uma das bases legais para a instituição do medicamento genérico, no País, é a apresentação de Relatório de

Equivalência Farmacêutica que, no caso de apresentações em gotas (soluções e suspensões, orais, nasais e oftálmicas) deverá ser determinado o número de gotas que corresponde a 1 ml, indicando-se a concentração do fármaco por ml. O Certificado de Equivalência Farmacêutica deverá conter a intercambialidade em gotas/mg entre o medicamento teste e referência.

Por essa razão, sugere-se que haja uma padronização dos gotejadores, ou que as indústrias adequem a posologia indicada em suas bulas, de acordo com a concentração em mg/gota liberada pelo tipo específico de gotejador que estiverem utilizando.

No Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, após esse estudo, preconizou-se a prescrição do paracetamol em mg/dose e não mais em gotas e outros medicamentos usualmente prescritos em gotas estão sendo avaliados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARANA, A., MORTON, N.S., HANSEN, T.G. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, v.45, n.1, p.20-29, 2001.
2. CRANSWICK, N., COGHLAN, D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am. J. Ther.*, v.7, n.2, p.135-141, 2000.
3. DEF 2000/2001: dicionário de especialidades farmacêuticas. 29.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2000. p.109.
4. GOODMAN, L.S., GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 1232p.

5. JOAQUÍN, R.B., GAMO, M.J.O. Manual para la correcta redacción de la prescripción médica. *La Revista O.F.I.L.*, v.9, 2ª época, n.4, p.23-29, 1999.
6. LACY, C.F., ARMSTRONG, L.L., INGRIM, N.B., LANCE, L.L. Drug Information Handbook. 6.ed. Ohio: Lexi-Comp Inc., 1998. p. 19-22.
7. RDC nº 84 de 19/03/2002 - Resolução da Diretoria Colegiada da Agência de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde - [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)
8. ZANINI, A.C., BASILE, A.C., FOLLADOR, W., OGA, S. Guia de Medicamentos. 2.ed. São Roque, S.P.: IPEX Editora, 1997. p. 974.
- ZED, P.J., KRENZELOK, E.P. Treatment of acetaminophen overdose. *Am J Health-Syst Pharm.*, v.56, n.11, p.1081-1091, 1999.

FITOESTRÓGENOS: MOLÉCULAS DE PLANTAS TRAZENDO BENEFÍCIOS PARA OS SERES HUMANOS

LAUREN LÚCIA ZAMIN¹, HELENA ITURVIDES CIMAROSTI²,
MELISSA CALEGARO NASSI³, CHRISTIANNE GAZZANA SALBEGO⁴

1. Bolsista da Fapergs, aluna do curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
2. Farmacêutica-bioquímica, doutoranda em Ciências Biológicas, Bioquímica -UFRGS.
3. Bolsista do CNPq/PIBIC, aluna do Curso de Farmácia - UFRGS.
4. Docente-pesquisadora, Departamento de Bioquímica - UFRGS.

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas - UFRGS.
Rua Ramiro Barcelos, 2600, Anexo, Laboratório 37 - 90035-003, Porto Alegre (RS).
E-mail do autor responsável: salbego@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Durante a década de 30, começaram a surgir, na literatura, os primeiros registros da presença de substâncias análogas aos hormônios sexuais femininos em plantas (12), os quais foram tratados com ceticismo. Contudo, com o avanço das técnicas analíticas, a ocorrência dessas substâncias nas plantas foi confirmada e esses compostos foram denominados, então, fitoestrógenos (Phytus = planta) devido ao fato de que, quando ingeridos, mimetizam os efeitos dos estrógenos.

Os fitoestrógenos são compostos difenólicos não esteroidais originados ou derivados do metabolismo *in vivo* de precursores presentes em muitas plantas das quais o homem se alimenta. As principais classes destes compostos são as isoflavonas, lignanas e cumestanos (11). As isoflavonas têm uma distribuição restrita no reino das plantas, sendo limitada à subfamília Papilionoideae das Leguminosas (16). Os alimentos à base de soja têm grande quantidade de isoflavonas, como genisteína e daidzeína (36), e estas exercem a mais potente atividade estrogênica e são os compostos mais pesquisados.

Aparentemente, o anel fenólico das isoflavonas confere a capacidade de estas se ligarem aos receptores estrogênicos humanos a (ERa) e b (ERb) e atuarem como moduladores seletivos destes receptores (7), figura 1.

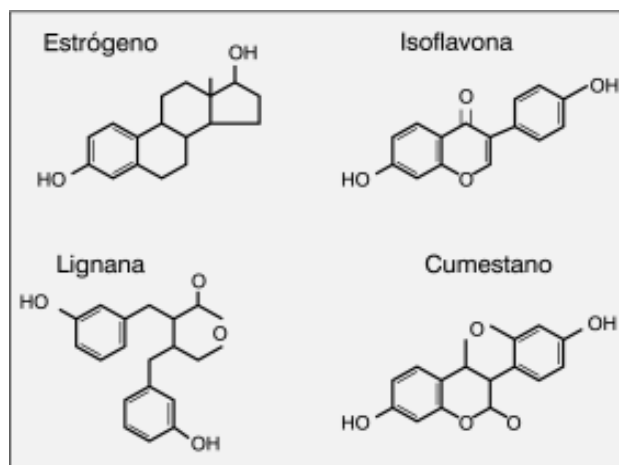


Figura 1: Comparação das estruturas químicas de diferentes classes de fitoestrógenos com o estrógeno.

Dados recentes indicam que os fitoestrógenos exibem maior afinidade pelos receptores b do que para os receptores a, porém com menor afinidade do que o estradiol (25). Embora a função fisiológica exata dos receptores estrogênicos b ainda esteja sendo investigada, sua expressão tecido-específica tem dado explicações para os diferentes efeitos das substâncias estrogênicas. Por exemplo, ERb é expresso em tecidos não reprodutivos, como ossos, cérebro, sistema vascular e bexiga (17), figura 2.