

AVALIAÇÃO DOS FRASCOS CONTA-GOTAS DE DIFERENTES MARCAS DE DICLOFENACO RESINATO COMERCIALIZADOS NO MERCADO BRASILEIRO

AVALIATION OF DIFFERENT MARKS OF RESINATE DICLOFENAC BOTTLE DROPPER COMMERCIALIZED IN THE BRAZILIAN MARKET

STEINHORST ALCANTARA¹, Greyce Kelly; VIRTUOSO², Suzane;
MENEGATTI DE OLIVEIRA³, Simone Maria

1. Aluna de Farmácia da UNIOESTE – PR
2. Professora do Colegiado de Farmácia da UNIOESTE - PR
3. Professora do Colegiado de Farmácia da UNIOESTE - PR

RECEBIDO: SET/07 ACEITE: NOV/07

RESUMO

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE's), integram o grupo dos fármacos mais comumente prescritos mundialmente e estão entre os mais utilizados nas práticas de automedicação. Possuem propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Autores afirmam que é importante evitar prescrever em gota, quando se deseja uma dose exata, pois o volume de uma gota varia com a densidade e viscosidade do líquido, e com o orifício do gotejador e o ângulo no qual se goteja. Como os gotejadores utilizados na indústria não são padronizados, este trabalho tem como objetivo avaliar as diferenças de concentração, em miligramas/gota, de 10 diferentes marcas de medicamentos contendo diclofenaco resinato na apresentação de gotas orais (15mg/mL), de acordo com suas bulas e com o número de gotas por mL para cada gotejador, comparando com as doses indicadas pela literatura.

Palavras-chave: diclofenaco resinato; gotejadores; dose de medicamento.

ABSTRACT

Non steroidal anti-inflammatory (NSAID) integrates the group of drugs more commonly prescribed world-wide and also are used in the practical of self-medication. They possess anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties. Authors affirm that it is important to prevent to prescribe drops, when desire an accurate dose, because the volume of a drop varies with the density and viscosity of the liquid, and with the orifice of the bottle dropper and the angle in which it drips. As the bottle droppers used in the industry are not standardized, this work has as objective to evaluate the concentration differences, in milligrams/drop, of 10 different medicine marks of diclofenac resinate in the presentation of oral drops (15mg/mL), in accordance with its drug package inserts and with the number of drops for mL for each bottle dropper, comparing with the doses indicated in the literature.

Key words: diclofenac resinate; bottle droppers; medicine's dose.

1. INTRODUÇÃO

A produção da forma farmacêutica “gotas” é um processo de difícil uniformização. Por isso, quando se deseja uma dose exata de um medicamento, evita-se prescrever em gota, pois o volume de uma gota varia com a densidade e viscosidade do líquido, e com o orifício do gotejador e o ângulo no qual se goteja (JOAQUIM, 1999).

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE's), integram o grupo dos fármacos mais comumente prescritos mundialmente e estão entre os mais utilizados nas práticas de automedicação (RIBEIRO, 2000). Possuem propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas (BIGAL, 2002).

O diclofenaco é comercializado no mercado brasileiro na forma farmacêutica de drágeas, comprimidos dispersíveis, suspensão, injetável, gel, supositório e gotas.

Sua ação antiinflamatória decorre da inibição de síntese de prostaglandinas, efetuada mediante a inativação das cicloxigenases constitutiva (COX 1) e induzível (COX 2). A primeira é responsável pelos efeitos fisiológicos das prostaglandinas em sítios gástricos e renais. A segunda surge nos locais de inflamação. A inibição da cicloxigenase 1 é, pelo menos em parte, responsável por alguns dos efeitos adversos dos AINE, como a toxicidade renal e gastrointestinal. Concorrem para os efeitos anti-reumáticos, a inibição direta da ativação da função dos neutrófilos, talvez por inibição de processos associados a membranas, independentemente de sua capacidade de inibir a síntese de prostaglandinas (KUMMER, 2002).

O diclofenaco deve ser administrado com os alimentos para diminuir a irritação no trato gastrointestinal. Após a absorção, circulam fortemente ligados às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina. A droga livre aumenta à medida que se empregam maiores doses. A pró-dose oral do diclofenaco é de 50mg, e a dose máxima diária é de 150mg, sendo que quando administrado numa dose de 150mg/dia parece comprometer o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. O intervalo entre as doses deve ser de 8 horas. Atinge o pico de ação terapêutica em 2 a 3 horas e seu tempo de meia-vida é de 1 a 2 horas (KATZUNG, 2005).

Todos os AINE apresentam efeitos adversos comuns, presumivelmente devidos à inibição da cicloxigenase. Os mais freqüentes são distúrbios gastrointestinais, atribuídos à redução do efeito citoprotetor gástrico das prostaglandinas. As manifestações digestivas incluem eritema e erosões gástricas, ulceração gástrica e duodenal, dispepsia, dor epigástrica, náuseas e vômitos, anorexia, flatulência, diarreia e perda de sangue pelo tubo digestivo. Os problemas renais ocorrem em pacientes com disfunção renal preexistente ou comprometimento da perfusão renal (PFIZER, 2006).

Segundo as bulas dos medicamentos estudados, não há quadro clínico típico associado à superdosagem com diclofenaco. As medidas terapêuticas a serem tomadas em casos de superdosagem são: evitar a absorção, logo que possível, por meio de lavagem gástrica e tratamento com carvão ativado. Tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado em caso de complicações, como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrointestinal e depressão respiratória (PFIZER, 2006).

Os objetivos do presente trabalho são: avaliar as diferenças de concentração em miligramas/gota, das diferentes marcas de medicamentos contendo diclofenaco resinato na apresentação de gotas orais (15mg/mL), de acordo com suas bulas e com o número de gotas por mL para cada gotejador, comparando com as doses indicadas pela literatura.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Consultou-se vários endereços eletrônicos sobre as diferentes marcas de diclofenaco resinato gotas comercializadas no mercado brasileiro, e verificou-se a existência de 24 marcas, das quais selecionamos dez (10) amostras, dentre elas, referência, genéricos e similares, para serem comparadas ao padrão teórico denominado A e as amostras denominadas aleatoriamente, B até J.

Verificou-se o número de gotas/mL liberado pelo gotejador por meio de pesagem das gotas em triplicata, em balança semi-analítica calibrada, recebendo as gotas em recipiente medidor calibrado. A concentração do fármaco por gota foi calculada levando-se em conta a informação do fabricante, ou seja, que cada gota contém 0,5mg de diclofenaco. A partir daí, calculou-se a concentração do fármaco por gta (concentração teórica igual a 15mg/nº gotas em 1 mL) para cada marca do medicamento estudado.

Com os mesmos dados obtidos anteriormente (peso e volume) também se calculou a densidade do medicamento das diferentes marcas de diclofenaco resinato, por meio da razão da massa pelo volume.

A posologia indicada nas respectivas bulas foi comparada com os dados da literatura.

3. RESULTADOS

O medicamento referência relata na bula que cada gota contém 0,5mg de diclofenaco, e apenas o medicamento F relata em sua bula esta mesma correlação.

A TABELA 1 mostra as posologias indicadas nas bulas e na literatura específica, de acordo com a faixa etária dos pacientes: adultos e crianças de 12 anos e crianças menores de 12 anos.

TABELA 1. POSOLOGIAS POR FAIXA ETÁRIA INDICADA 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
Adultos e Crianças maiores de 12 anos	100 a 150mg / dose (200 a 300 gotas), 2 a 3 vezes por dia Em casos mais leves recomenda-se 75 a 100mg /dose, 2 a 3 vezes por dia.	0,5 a 2mg por kg de peso corporal por dia, divididos em 2 ou 3 tomadas.
Crianças menores de 12 anos	1 gota/ kg de peso/ dose, 2 a 3 vezes ao dia. Dependendo da gravidade da afecção, 0,5 a 2mg/kg/ dose, 2 a 3 vezes por dia.	Crianças maiores de 1 ano dependendo da gravidade da afecção devem tomar 0,5 a 2mg/ kg de peso/ dose, 2 a 3 vezes por dia.

A posologia encontrada na bula de seis (60%) amostras foi a mesma da literatura. Três (30%) amostras não apresentaram a descrição da posologia para adultos e crianças maiores de 12 anos e uma (10%) amostra apresentou posologia diferente da literatura.

Para os pacientes menores de 12 anos, duas (20%) amostras indicaram 01 gota/kg de peso/dose, e sete (70%) amostras, 0,5 a 5mg/Kg de peso, ambos 2 a 3 vezes ao dia. Uma (10%) amostra não citou em sua bula a posologia para esta faixa etária.

A TABELA 2 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.

TABELA 2. CONVERSÃO DA POSOLOGIA EM **GOTAS POR DOSE** PARA **MILIGRAMAS POR DOSE**, DE ACORDO COM A CORRELAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE GOTAS POR 1ML DAS MARCAS DE DICLOFENACO GOTAS ESTUDADAS, E A DIFERENÇA PERCENTUAL DA QUANTIDADE DE PRINCÍPIO ATIVO OBTIDA PARA CADA MEDICAMENTO SIMILAR E GENÉRICO EM RELAÇÃO AO DE REFERÊNCIA.

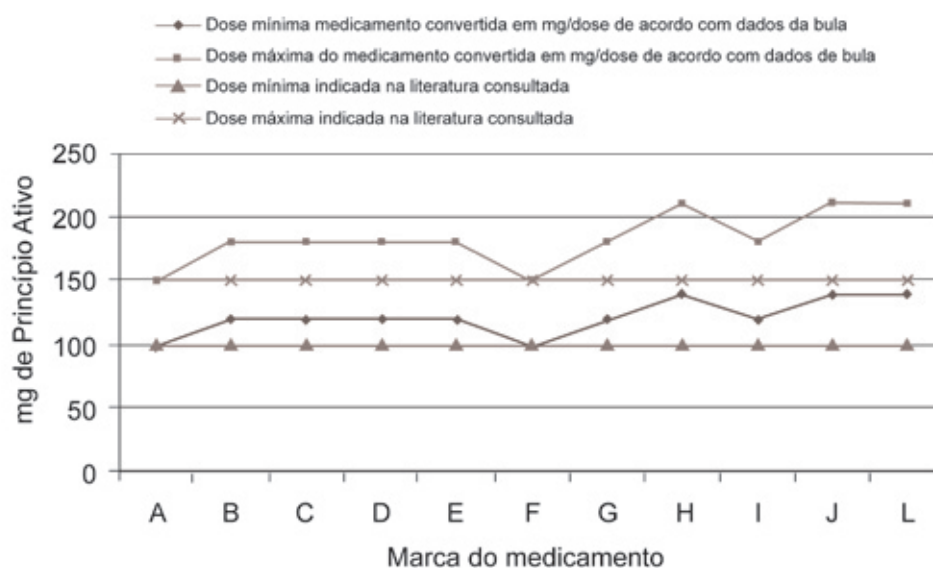
Marca	Número de gotas correspondente a 1mL do medicamento (gotas)	Concentração do medicamento por gota: 15mg/ nº de gotas em 1mL (mg/gota)	Posologia convertida em mg/dose de acordo com a concentração do medicamento em mg/gota (= gotas/dose x mg/dose)			% de Princípio Ativo (mg/gota) em relação ao medicamento de referência (%)
			Medicamento referência: cada gota corresponde a 0,5mg de diclofenaco.	Pacientes adultos e crianças maiores de 12 anos. (mg/dose)	Pacientes menores de 12 anos. (mg/kg/dose)	
Padrão A	30 gts	0,5	100 a 150	0,5 a 2,0	100	100
B	25	0,6	120 a 180	0,6 a 2,4	120	120
C	25	0,6	120 a 180	0,6 a 2,4	120	120
D	24	0,6	120 a 180	0,6 a 2,4	120	120
E	24	0,6	120 a 180	0,6 a 2,4	120	120
F	27	0,5	100 a 150	0,5 a 2,0	100	100

G	24	0,6	120 a 180	0,6 a 2,4	120	120
H	20	0,7	140 a 210	0,7 a 2,8	140	140
I	25	0,6	120 a 180	0,6 a 2,4	120	120
J	23	0,7	140 a 210	0,7 a 2,8	140	140
L	20	0,7	140 a 210	0,7 a 2,8	140	140

O padrão A corresponde ao valor teórico encontrado nas literaturas, considerando a correlação de 0,5mg por gota.

Dos dez (10) medicamentos testados (B – L), somente um (10%), apresentou a concentração indicada na bula, em relação ao número de gotas. Seis (60%) deles, apresentaram concentração 20% maior e três (30%) apresentaram concentração 40% maior em relação à bula (Gráfico 1).

GRÁFICO 1: FAIXA DAS DOSES MÍNIMAS E MÁXIMAS EM MILIGRAMAS, DE DIFERENTES MARCAS DE DICLOFENACO RESINATO E A DOSE INDICADA NA LITERATURA.



A TABELA 3 mostra a densidade em g/mL encontrada em cada medicamento. Os resultados mostram que houve uma variação considerável tanto da densidade dos líquidos quanto do orifício do conta-gotas.

TABELA 3. FAIXA DAS DENSIDADES EM GRAMA POR MILILITRO, DE DIFERENTES MARCAS DE DICLOFENACO RESINATO.

Medicamento	Densidade (g/mL)
B	0,783
C	0,767
D	0,817
E	0,785
F	0,733
G	0,800
H	0,769
I	0,781
J	0,969
L	0,805

Os medicamentos L e G apresentaram as maiores densidades, aquele 0,805, este 0,800 o que correspondeu a um menor número de gotas para preencher o volume de 1mL e conseqüentemente, a uma maior concentração do medicamento por gota.

Os medicamentos C e F, que anteriormente apresentaram um maior número de gotas correspondente a 1mL, apresentaram a menor densidade, 0,767 e 0,733, gerando uma concentração maior de medicamento por gota, e um possível problema de sobredose de utilização de medicamento.

Portanto, verificou-se que, a densidade do produto não é compatível com o orifício do gotejador. Para solucionar este problema, as formulações de menor densidade teriam que ter o orifício do gotejador diminuído, e as de maior densidade, aumentado. Outra opção seria modificar a densidade da formulação, para ser compatível com o tamanho do orifício.

Analisando-se os dados anteriores, 05 (cinco) das 10 (dez) marcas pesquisadas apresentaram problemas com relação à dosagem. Foram eles os fármacos B,C,D,E,G,H,I,J,L, os quais apresentaram superdoses, tanto nas doses mínimas para adultos, quanto em pediatria (mg/Kg/dose), comparado ao indicado na literatura, o que está demonstrado por meio do gráfico 1. Somente 01(uma) das marcas (F) não apresentou problema.

Um aspecto a ser destacado entre os resultados é a variação dos gotejadores quanto ao volume da gota produzida. Em nosso meio existe a convicção de que a maioria das medicações com gotejador, mantêm uma relação constante de gotas por mL (no caso, 30 gotas teriam volume de 1mL). Entretanto, muitos gotejadores originam gotas menores ou maiores, como no caso deste trabalho, nas marcas B, C, D, E, G, H, I, J, L (Tabela 1), para os quais o volume de 1 mL é alcançado com menos de 30 gotas. Essas informações não estão destacadas nas bulas e por vezes não estão explícitas.

A variação no volume das gotas/conteúdo de medicamento resulta de variações da viscosidade da solução, da abertura do orifício do gotejador e até da temperatura ambiente. Segundo JOAQUIM (1999), uma variação aceitável no volume das gotas/conteúdo de medicamento fornecido a crianças situa-se em torno de 10% da dose estimada, levando-se em conta estas variações.

Comparando-se os dados obtidos com um trabalho realizado no laboratório da farmácia industrial da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, com relação a antitérmicos (SUKIENNIK, 2006) obteve-se conclusão semelhante, pois a apresentação em gotas esteve associada ao maior percentual de erros na dose, no caso geralmente em subdosagem.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da posologia em gotas ser a mesma, a correspondência em miligramas por dose difere entre as marcas de diclofenaco resinato gotas, pois não há padronização nos gotejadores utilizados pelas indústrias.

Este fato pode acarretar problemas com os efeitos adversos deste medicamento, pois, em alguns casos, são administradas doses acima do recomendado pela literatura (marcas B, C, D, E, G, H, I, J, L).

Segundo a Resolução RDC nº 127/2003 (BRASIL, 2003), ficou estabelecido como critério técnico para o medicamento genérico no País, 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 1mL, 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. No entanto, esta exigência não está sendo observada, pois alguns dos medicamentos analisados são genéricos e não apresentam esta intercambialidade.

Sugere-se então, 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, ou ainda que se altere a viscosidade do líquido de acordo com o gotejador, para que seja liberada exatamente a concentração preconizada na bula.

REFERÊNCIAS

- BIGAL, M.E. et al. Diclofenaco intramuscular no tratamento agudo da migrânea: um estudo duplo cego placebo controlado. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 60, n. 2B, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>. Acesso em: 25 Set 2006.
- FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional*. 2ªEd. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1998. p. 188
- 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
- KATZUNG, G. Bertram. *Farmacologia Básica & Clínica*. 9ª edição. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2005.
- KUMMER, C.L;COELHO, T.C; Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Rev. Bras. Anestesiol.*, Jul 2002, vol.52, no.4, p.498-512. ISSN 0034-7094
- RIBEIRO, Andréia Queiroz; SEVALHO, Gil; CESAR, Cibele Comini. Prevalência e fatores associados ao uso de antiinflamatórios não-esteróides por pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2000. *Rev. bras. epidemiol.*, São Paulo, v. 8, n. 3, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>. Acesso em: 25 Setembro de 2006.
- PFIZER. Bulário Eletrônico de medicamentos. São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.pfizer.com.br/bulas/pdf/diclofen.pdf>. Acesso em: 20 de novembro de 2006.
- BRASIL. Bulário Eletrônico da ANVISA. Brasília, 2006. Disponível em: <http://bulario.bvs.br/index.php?action=search.2004032618350356994502000130&mode=dir&letter=D>. Acesso em: 20 de novembro de 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC Nº 135 de 29 de março de 2003. Estabelece o regulamento técnico para medicamentos genérico. Brasília, 2003.
- SUKIENNIK, R. et al. Antitérmicos na emergência pediátrica: estamos usando a dosagem adequada? *Rev. Pediatria*. São Paulo, 2006. Disponível em: <http://www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/html/1176/body/05.htm>. Acesso em: 30 de novembro de 2006.