

# ANÁLISE DA QUALIDADE DE SUSPENSÕES DE SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA COMERCIALIZADAS NA CIDADE DE CARUARU- PE

Andrezza Rodrigues de Arruda <sup>(1)</sup>, Darlene Glória Santos Alves <sup>(2)</sup>, João Henrique de Almeida Lins Borba <sup>(3)</sup>, e Risonildo Pereira Cordeiro <sup>(4)</sup>.

<sup>1</sup>Discente de Farmácia pela Faculdade ASCES; Rua Capitão de 587, Indianópolis, CEP 55026220, Caruaru-PE.

<sup>2</sup>Discente de Farmácia pela Faculdade ASCES; Rua três de maio,179, Nossa Senhoras das Dores, CEP 5500440, Caruaru-PE.

<sup>3</sup>Discente de Farmácia pela Faculdade ASCES; Rua Barão de Itamaracá,214, Indianópolis, CEP 55024210, Caruaru-PE.

<sup>4</sup>Doscente do Curso de farmácia da faculdade ASCES Mestre em Farmácia pela UFPE; Avenida Portugal, 584, Bairro Universitário, CEP 55016-400, Caruaru-PE.

**Resumo** :Os antibióticos são um avanço importante na medicina, podendo ser um composto natural ou sintético, capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. São vários os fatores que contribuem para a falsificação de medicamentos. O objetivo do artigo foi verificar as características organolépticas e físico- químicas dos comprimidos de sulfametoxazol + trimetoprima, além de determinar a potência antimicrobiana ,comparando a qualidade das amostras de genéricos, similares e referência, com o padrão. Foram obtidas amostras de todas as marcas comercializadas disponíveis, de suspensões de sulfametoxazol + trimetoprima. Considerando as diferentes marcas, sendo uma de cada laboratório, representando 100% das sulfametoxazol + trimetoprima comercializadas na região. Sendo elas, dois de referência, um genérico e dois similares. Além da utilização de sulfametoxazol + trimetoprima padrão, de acordo com a USP para controle. O método analítico biológico empregado foi a difusão em ágar-cilindro em placas, com a utilização do meio de cultura ágar Mueller-Hinton e o microrganismo-teste Staphylococcus aureu ATCC 259223 com aplicação de diferentes concentrações dos antimicrobianos estudados. Inicialmente, as concentrações de 40 µg /ml apresentaram as mesmas inibições, havendo uma equivalência entre as marcas. A medida que a concentração diminui, houve uma variância significativa.Diante do apresentado foi identificado que as amostras apresentam se dentro da qualidade exigida, quanto a potência.

**Palavras chaves:** Sulfametoxazol + trimetoprima, potência microbiana, bioequivalência.

## INTRODUÇÃO

Os benefícios trazidos para a sociedade pelos antibióticos são um dos avanços mais importantes na medicina do século XX<sup>(1)</sup>. Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos, capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano <sup>(2)</sup>.

No Brasil é comum vários laboratórios fabricarem o mesmo fármaco, por se tratar de diferentes marcas, conseqüentemente adotam normas diferentes de fabricação. Existem critérios no que diz respeito ao fármaco que podem interferir na sua disponibilidade, baseado a este contexto no que diz respeito a indústria de medicamentos, a Resolução RDC N° 16, de 02 de março de 2007 aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos e, afirma, entre outros, meios que visam estabelecer a equivalência na terapia de medicamentos similares que estão disponíveis para a população <sup>(3)</sup>.

A população brasileira está entre as que mais consomem remédios falsos em todo o mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) identifica dentro dessa categoria como medicamentos contrabandeados, pirateados ou ainda que não possui registro, no Brasil o órgão responsável por garantir a segurança e qualidade dos medicamentos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Estima-se que 20% dos fármacos vendidos em território nacional estão presentes dentro destas classes apresentando algum desvio de qualidade que devido a falta de uma fiscalização eficaz, torna-se uma infração cada vez mais presente no cotidiano dos cidadãos <sup>(4)</sup>.

Há uma grande preocupação em relação a uso de fármacos falsificados devido ao tratamento não adequado, quantidade e a qualidade do princípio ativo, sendo esses fatores determinante para o tratamento das enfermidades, por isso a Organização Mundial da Saúde relata que se trata de uma responsabilidade de vários ramos que envolve o medicamento que vai da indústria farmacêutica até o consumidor final <sup>(5)</sup>.

Os medicamentos devem ter qualidade compatível com determinações apresentadas por códigos oficiais, que possui o objetivo de garantir o seu uso. A qualidade do fármaco é proveniente das matérias-primas empregadas nas fórmulas assim alcançando a deficiência e segurança<sup>(6)</sup>.

Em virtude de tais fatos, e mediante a necessidade de assegurar aos usuários uma terapêutica eficaz e segura, torna-se necessário a análise quanto aos parâmetros de potência e características físico-químicas da suspensão, das marcas, comercializados na cidade de Caruaru, Pernambuco.

## **Materiais e Métodos**

As amostras analisadas foram adquiridas em cinco farmácias comerciais, localizadas no município de Caruaru, que representam 100% dos medicamentos disponíveis no mercado, que foram identificadas por G1 (Genérico 1), R1 (Referência 1), S1(Similar 1), S2 (Similar 2) e a amostra Padrão como P1. Como padrão, foi utilizada sulfametoxazol + trimetoprima padrão USP por farmácia de manipulação. Para as análises, foram avaliados parâmetros organolépticos como aspecto, cor, odor, peso médio e o ensaio microbiológico de difusão em ágar utilizando cilindros.

### ***Parâmetros organolépticos e físicos***

Foram avaliados características como: cor, peso médio, estado físico, aspecto e odor .A determinação de peso das cápsulas foi realizada segundo os critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Foram pesadas individualmente dez unidades de cada amostra para a determinação do peso médio e do desvio padrão. A variação individual permitida é de  $\pm 7,5\%$  e pode-se tolerar não mais que duas unidades fora do limite especificado, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro do percentual indicado.

### ***Determinação da potência por ensaio microbiológico***

O método analítico biológico empregado foi difusão em ágar-cilindro em placas, com aplicação de diferentes concentrações dos antimicrobianos estudados, com o objetivo de traçar uma curva que demonstra a relação entre o diâmetro dos halos de inibição e a potência da sulfametoxazol + trimetoprima.

Para a sulfametoxazol + trimetoprima foi utilizada o meio de cultura ágar Mueller-Hinton e o microrganismo-teste *Staphylococcus aureus* ATCC 259223. A solução padrão é preparada com 40 mg de sulfametoxazol + trimetoprima em um balão volumétrico de 50 ml, diluir com tampão fosfato de pH 5,0 a 6,5 USP (United States Pharmacopeia).

Para preparo do inóculo, a princípio fez uma suspensão bacteriana, utilizando uma cultura recente em tampão fosfato pH 6,0, padronizar a concentração do inóculo comparando a turbidez com o padrão 0,5 da escala de MacFarland em espectrofotômetro, essa turvação deve ser semelhante a padronizada para o antibiograma e o resultado da absorvância de estar entre 0,08 e 0,10 USP (United States Pharmacopeia).

A partir dessa suspensão é preparado o ágar-inóculo em proporção de 1ml da suspensão bacteriana para 100ml do meio ágar Mueller-Hinton no estado líquido em temperatura de 45 á 50°C para que os microrganismos permaneçam vivos. Antes que se verta o meio são colocados papéis de filtro esterilizados nas tampas para que a água resultante do metabolismo bacteriano seja absorvida.

Para preparar as placas foram adicionados 15 ml do ágar Mueller-Hinton nas placas, homogeneíza e espera solidificar, sobre essa camada de meio adicione 5 ml de ágar-inóculo, com as camadas solidificadas coloca-se sobre a superfície do meio os cilindros de aço inoxidável a uma distância de aproximadamente 30 mm um do outro. Os cilindros têm que estar lavados, colocados em solução de ácido nítrico e esterilizados em autoclave 120°C por 15 minutos.

As curvas são realizadas em quatro etapas, com utilização de 20 placas sendo 5 por curva, em cada placa são colocados quatro cilindros com soluções diluídas do padrão, depois é pipetado o volume no interior dos cilindros. É conveniente esperar alguns minutos após colocar as soluções no interior dos cilindros sobre o meio para que haja difusão e então com cuidado coloca as placas na estufa á 35°C cm as tampas para cima.

Para as amostras das sulfametoxazol + trimetoprima testadas e o padrão foram preparadas soluções em soro fisiológico nas concentrações de 10 µg /ml 20 µg/ml, 30 µg/ml e 40 µg/ml respectivamente, sendo estas pipetadas na quantidade de 100µl para os cilindros previamente preparados sob as placas de Petri com o microrganismo padrão. .

## **Resultados e Discussão**

As amostras estudadas foram obtidas em cinco farmácias comerciais diferentes da cidade de Caruaru-PE, representando 100% da totalidade sendo elas um genérico, dois similares, um referência e um padrão. Foram analisadas as características gerais dos

mesmos, sendo os parâmetros: cor, odor, peso médio, aspecto e estado físico, além das análises microbiológicas dos mesmos. As amostras em comprimidos de sulfametoxazol + trimetoprima apresentaram-se na cor branca, com as concentrações de 400 mg +80 mg e de 800 mg + 160 mg (Tabela 1).

Tabela 1 – Características organolépticas e físicas dos comprimidos de sulfametoxazol+trimetoprima.

AMOSTRA	COR	ESTADO FÍSICO	CONCENTRAÇÃO	ASPECTO	ODOR
Genérico 1	branco	comprimido	800 mg + 160 mg	conforme	característico
Similar 1	branco	comprimido	800 mg + 160 mg	conforme	característico
Similar 2	branco	comprimido	400 mg + 80 mg	conforme	característico
Referência 1	branco	comprimido	400 mg + 80 mg	conforme	característico
Padrão 1	branco	cápsula	400 mg + 80mg	conforme	característico

A qualidade do resultado terapêutico do antibiótico vai depender de vários fatores para que este seja aceito, adquirindo um resultado de uma antibioticoterapia, sendo necessário levar em considerações as dosagens e os aspectos organolépticos<sup>(7)</sup>.

As análises organolépticas foi-se observado que 100%, delas apresentam-se em conformidade com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Em seguida, foram pesados cada comprimido, para análise do peso médio. (Tabela 2).

Tabela 2- Distribuição da variação de peso dos comprimidos de sulfametoxazol+trimetoprima

Amostra	Peso médio	Maior peso encontrado	Menor peso encontrado
Genérico 1	1,142 g	1,162g	1,116 g
Similar 1	1,107 g	1,136 g	1,136 g
Similar 2	0,509 g	0,517 g	0.504 g
Referência 1	0,506 g	0,515 g	0,497 g
Padrão 1	0,508 g	0,511 g	0,505 g

Em seguida, os comprimidos foram triturados, com o auxílio de macerador e pistilo, até se tornarem um pó de grânulos uniformes, em seguida transferido para um béquer com 100ml de soro fisiológico para as concentrações de 400mg+80mg e 200ml para as

concentrações de 800mg+160mg, a partir disso, foram feitas as diluições e colocadas nos cilindros encontrados no meio ágar Mueller-Hinton, já previamente semeados. Após 18 horas, foram feitas as medidas dos halos. (Tabela 3).

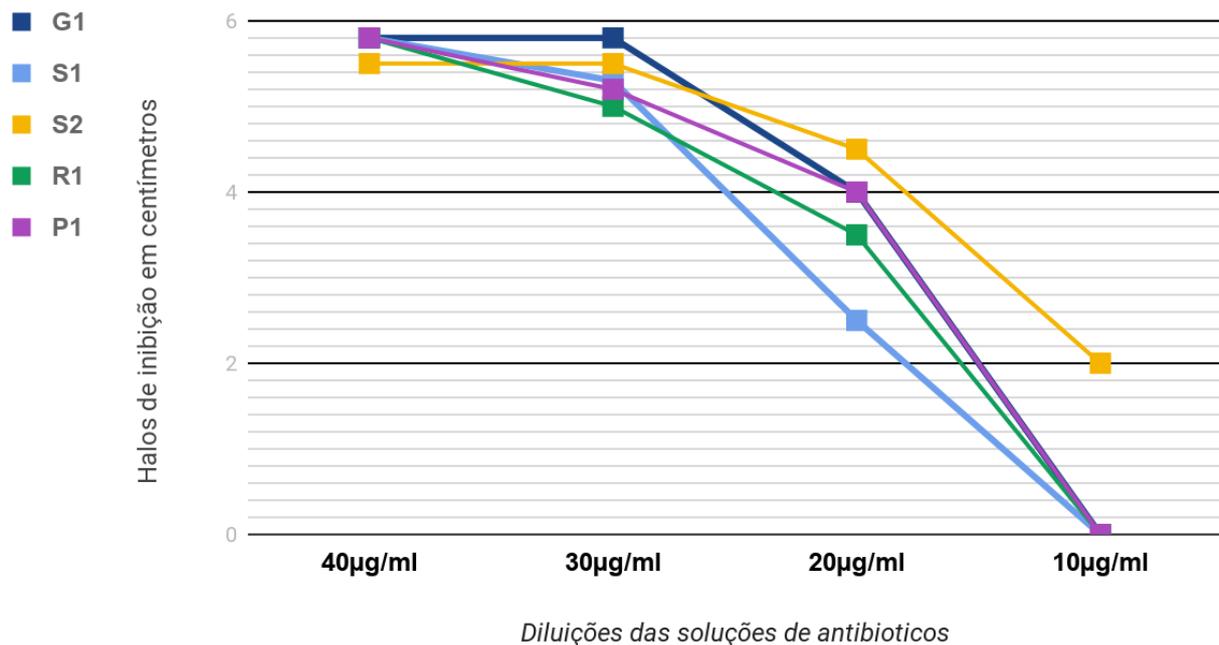
Tabela 3 - Distribuição dos halos de inibição em centímetros obtidos nas diferentes concentrações de diluição do antibiótico.

Concentração	Genérico 1	Similar 1	Similar 2	Referência 1	Padrão 1
40 µg /ml	5,8 cm	5,8 cm	5,5 cm	5,8 cm	5,8 cm
30 µg /ml	5,8 cm	5,3 cm	5,5 cm	5 cm	5,2 cm
20 µg /ml	4 cm	2,5 cm	4,5 cm	3,5 cm	4 cm
10 µg /ml	0	0	2 cm	0	0

Inicialmente, as concentrações de 40 µg/ml apresentaram a mesma inibição, havendo uma equivalência entre as marcas. A medida que a concentração diminui, houve uma variância significativa. Nas concentrações de 30 µg/ml houve variações milimétricas, de dois a oito, já nas concentrações de 20 µg/ml, houve variações maiores, já na concentração de 10 µg/ml, apenas a S2 apresentou halo, conforme gráfico 1.

Gráfico 1 - Zona de inibição produzida pelas diluições de sulfametoxazol+trimetoprima a 40 µg, 30 µg e 20 µg, 10 µg de cada amostra.

## Perfil de inibição



O medicamento que apresentou maior halo e em todas as concentrações, foi o S2, que se trata de um similar de concentração de 400 mg + 80 mg. Porém o esperado seria que o medicamento de referência e o padrão apresentariam halo maior e em todas as concentrações.

A ocorrência dos diferentes resultados obtidos nas análises do antimicrobiano, evidenciou uma grande variabilidade no potencial de ação, o qual pode ocasionar problemas quanto ao uso terapêutico. A avaliação do potencial é muito importante no controle e na garantia da qualidade das diversas formas farmacêuticas<sup>(8)</sup>.

## CONCLUSÃO

Os resultados obtidos indicam a qualidade adequada das marcas em análises, onde independentemente de serem genérico, similar ou referência, em concentrações inicialmente altas, apresentaram a mesma bioequivalência. Dessa forma, podemos dizer que, apresentaram atividade antimicrobiana adequada e similares, de acordo com RDC N° 16, de 02 de março de 2007.

Sendo necessário ressaltar que, se faz a princípio um continuo acompanhamento dos produtos dessa classe terapêutica uma vez que a presença de potencias menores, levam a falhas no tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. MELO, D.O., RIBEIRO, E. & STORPIRTIS, S. **A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Ribeirão Preto**, v. 42, n. 04, p.475, out./dez., 2006.
2. WAISH, C.; **Antibiotics: Actions, Origins, Resistance**, ASM Press: Washington, 2003.
3. BRASIL. **Ministério da Saúde. Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais**. 7. ed. Brasília, 2010
4. BRASIL. **Resolução RDC nº 16/2007, de 02 de março de 2007a. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos**. Disponível em: <[http://www.sindifarpr.org.br/Legislacao\\_visualizar.aspx](http://www.sindifarpr.org.br/Legislacao_visualizar.aspx)>. Acesso em 24 de outubro de 2012.
4. VIRELLA D., **Falsificação de medicamentos. Uma realidade à qual é preciso dar atenção**. Acta Pediatr, 2008.
5. OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, **Política nacional de medicamentos**. Brasília, 2001
6. OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, **Política nacional de medicamentos**. Brasília, 2001

7. Farago PV, Esmerino LA, Paula JP, Jacob JS, Servat L. **Método microbiológico para determinação da potência de antimicrobianos.** Acta Farm. Bonaerense. 2006;25(1):112-116.
8. Wannmacher L. **Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? Uso racional de medicamentos: temas selecionados.** Brasília. 2004;1.
9. UNITEDE STATES, **United States Pharmacopeia**,1990.
10. YACUBIAN, Elza Márcia T.. **Medicamentos Genéricos no Tratamento das Epilepsias. Uma Reflexão.** Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, São Paulo, v.13, n. 03, p.127-130, 17 ago. 2007.