

ASSOCIAÇÃO DE SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIM: AVALIAÇÃO EM DIFERENTES FORMAS FARMACÊUTICAS *

Maria Auxiliadora CHAVES **
Amélia Shioko AKATUKA **
Mariangela Tírico AURICCHIO **

RIALA6/615

CHAVES, M.A.; AKATUKA, A.S. & AURICCHIO, M.T. — Associação de sulfametoxazol e trimetoprim: avaliação em diferentes formas farmacêuticas. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 46(1/2):91-93, 1986.

RESUMO: Foram realizadas determinações de sulfametoxazol e trimetoprim em 172 amostras de medicamentos na forma de comprimidos, suspensões para adultos e de uso pediátrico, provenientes do comércio em sua maioria. Foram empregados métodos oficiais e métodos adaptados em nosso laboratório. Verificou-se que quantidade significativa desses medicamentos está fora das especificações, quanto aos teores indicados nas respectivas fórmulas.

DESCRITORES: medicamentos, determinação de sulfametoxazol e trimetoprim em.

INTRODUÇÃO

Com o advento do uso dos antibióticos, quer isolados, quer associados, tudo levava a crer que os quimioterápicos tinham sido relegados a plano secundário. Não foi entretanto o que aconteceu com a associação de trimetoprim com sulfametoxazol, de uso universal e com muito bom conceito médico.

A descoberta das sulfas deu-se quase que simultaneamente na Alemanha, com a síntese da sulfacrisoidina e, na França, com a sulfanilamida, cerca de dez anos antes da seqüência de descobertas dos antibióticos. Contudo, foi na Inglaterra que se introduziu a sulfapiridina, com o nome comercial de Dagenan, com espectro de ação maior do que o de todas as sulfas conhecidas até então⁴. A partir daí foram sintetizados centenas de derivados, entre eles a 4-amino-N-(5-metil-3-isoxazolil) benzosulfonamida ou sulfametoxazol⁵.

O mecanismo de ação do sulfametoxazol baseia-se no antagonismo metabólico, atuando no sistema enzimático da síntese do ácido folínico³, essencial para o crescimento das

bactérias. Age *in vitro* e *in vivo* contra bactérias Gram-positivas.

O 5-(3,4,5-trimetoxifenil) metil-2,4-pirimidinodiamina⁵ ou trimetoprim, derivado da diaminopirimidina, tem atividade sobre os anaeróbios *Escherichia coli*, *Neisseria*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus*³.

Devido à ação sinérgica do trimetoprim com as sulfonamidas, este foi associado ao sulfametoxazol. A dose usual é na proporção de 5:1 de sulfametoxazol^{4,3}, e tem indicação no combate às infecções geniturinárias e às do trato respiratório inferior e superior.

Por volta de 1975, aproximadamente, foram lançados no mercado, por vários laboratórios, muitos produtos farmacêuticos à base da associação de sulfametoxazol e trimetoprim. Trata-se, portanto de um tipo de medicamento de grande consumo, resultando daí a grande quantidade de similares, à disposição do público, que são comercializados nas farmácias com e sem indicação médica, motivo pelo qual realizou-se uma avaliação da qualidade destes produtos disponíveis no mercado.

* Realizado na Seção de Química Farmacêutica do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

** Do Instituto Adolfo Lutz.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 172 amostras de medicamentos à base de sulfametoxazol e trimetoprim, produzidos por 28 laboratórios da Capital e de outras cidades do Estado de São Paulo. Estas amostras foram colhidas ao acaso pelo Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, que as remeteu ao Instituto Adolfo Lutz para análise fiscal e de orientação, a seguir discriminadas:

90 amostras de comprimidos, aqui indicadas pela letra C

20 amostras de suspensão oral para adulto, aqui indicadas pelas letras SA

62 amostras de suspensão oral infantil, aqui indicadas pelas letras SI

As dosagens especificadas nas fórmulas foram respectivamente:

C — 400 mg de sulfametoxazol + 80 mg de trimetoprim

SA — 400 mg de sulfametoxazol + 80 mg de trimetoprim

SI — 200 mg de sulfametoxazol + 40 mg de trimetoprim

Para dosagem do sulfametoxazol foi empregado o método do doseamento pelo nitrato de sódio — diazotização à temperatura inferior a 15 °C, usando como indicador externo o papel de amido iodetado para detecção do ponto final da reação. A confirmação dos resultados obtidos por este método, no caso das amostras em desacordo com as especificações da fórmula, foi realizada pelo método do doseamento em meio não-aquoso pelo etóxido de

sódio e pelo método espectrofotométrico, na região do visível, após reação com N-naftiletilenodiamina, segundo técnica descrita na Farmacopéia Britânica ¹.

Com relação ao trimetoprim, foi empregado o método do doseamento em meio não-aquoso, com ácido perclórico, após extração com clorofórmio em meio alcalino. A confirmação dos resultados obtidos, analogamente ao caso da sulfametoxazol, foi realizada por espectrofotometria na região do ultravioleta, segundo técnica descrita na Farmacopéia Britânica ¹.

RESULTADOS

Foram analisadas 172 amostras de medicamentos à base de sulfametoxazol e trimetoprim associados.

Noventa amostras apresentavam-se sob a forma de comprimidos. Destas, 14 amostras estavam com os teores de sulfametoxazol ou de trimetoprim, ou de ambos, abaixo das especificações da fórmula, sendo que em seis destas últimas o trimetoprim não foi detectado.

Quanto à forma de suspensão para adultos, 20 amostras analisadas, duas apresentaram-se insatisfatórias quanto aos teores de sulfametoxazol e trimetoprim.

Na forma de suspensão de uso pediátrico, representada por 62 amostras, foram reprovadas três amostras, sendo que em duas destas não foi detectado o trimetoprim.

Os índices de reprovação das amostras analisadas podem ser observados na tabela a seguir.

TABELA

Avaliação dos teores de sulfametoxazol e trimetoprim nas diversas formas farmacêuticas provenientes do comércio

Tipos de amostras analisadas	Amostras analisadas	Amostras em desacordo com a fórmula			
		Sulfametoxazol	Trimetoprim	Sulfametoxazol e Trimetoprim	Total
		n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)
Comprimidos	90	3 (3,33)	2 (2,22)	9 (10,00)	14 (15,55)
Suspensão (adultos)	20	— —	— —	2 (10,00)	2 (10,00)
Suspensão (uso pediátrico)	62	— —	— —	3 (4,84)	3 (4,84)

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Considerando a importância do medicamento, que é utilizado em grande escala, a porcentagem de amostras em desacordo com a fórmula, isto é, com doses inferiores às empregadas, foi considerável. Estas doses, além da ineficiência terapêutica, podem promover o desenvolvimento da resistência dos microrganismos, impedindo a obtenção do efeito desejado, mesmo quando as dosagens corretas passam a ser administradas^{4, 3}, posteriormente.

As amostras analisadas, em desacordo com a fórmula, além dos baixos teores dos princípios ativos, não apresentam, em nenhum

caso, a manutenção da relação 5:1 entre as doses de sulfametoxazol e trimetoprim, que é essencial para a eficácia desta associação^{4, 3}.

Contrariando o resultado esperado, o índice de reprovação nas amostras em forma de comprimidos, considerado mais estável, foi maior do que nas amostras em forma de suspensão^{4, 3}.

Os resultados obtidos sugerem que os baixos teores encontrados não foram causados por decomposição dos princípios ativos (as amostras analisadas estavam dentro do prazo de validade) e sim pela má farmacotécnica do fabricante, indicando a falta de controle de qualidade do produto acabado.

RIALA6/615

CHAVES, M.A.; AKATUKA, A.S. & AURICCHIO, M.T. — Association of sulphamethoxazole and trimethoprim: determination in various pharmaceutical products. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 46(1/2):91-93, 1986.

ABSTRACT: Sulphamethoxazole and trimethoprim were determined in 172 samples of pharmaceutical products. The samples were in tablet or suspension form for adult and child use and were collected in drugstores from São Paulo City. Official methods as well as adapted procedures were employed. It was found that an average of 10% of the samples showed content lower than that claimed in their formulas.

DESCRIPTORS: pharmaceuticals, sulphamethoxazole and trimethoprim, determination in.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRITISH pharmacopoeia. London, Her Majesty's Stationery Off., 1973. p. 128, 451, 484.
2. FARMACOPÉIA brasileira. 3.^a ed. S. Paulo, Andrei, 1977. p. 714-5.
3. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.G. — *The pharmacological basis of therapeutics*. 5th ed. New York, MacMillan, 1975. p. 1113-8.
4. MARDONES, J. — *Farmacología*. 2.^a ed. Santiago, Intermédica, 1979. p. 653-8.
5. The MERCK Index. 9th ed. Rahway, Merck, 1976. p. 8709, 9377.

Recebido para publicação em 20 de outubro de 1986.

