

Digitoxina: superdosagem em medicamento manipulado

Digitoxin: overdose in pharmaceutical compounded preparation

RIALA6/1052

Helena Miyoco YANO¹; Mariangela Tirico AURICCHIO¹

* Endereço para correspondência: Instituto Adolfo Lutz, Av Dr. Arnaldo, 355 CEP. 01246-902 – 5º andar Diretoria de Serviços de Medicamentos, Cerqueira. César, São Paulo

¹ Pesquisadoras do Serviço de Medicamentos do Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Central e-mail:heleyano@ial.sp.gov.br
Recebido: 18/11/2005 – Aceito para publicação: 29/12/2005

RESUMO

Este relato de caso aborda medicamento manipulado em farmácia magistral, que apresentou teor da substância ativa Digitoxina de 565% em relação ao declarado em sua rotulagem. A solicitação da análise do medicamento veio acompanhada de informe do médico e da autoridade sanitária, na qual o paciente apresentou quadro de intoxicação grave após uso. Este episódio ilustra a dificuldade da garantia da qualidade em estabelecimento de farmácias magistrais, no processo da manipulação de medicamentos de fármacos com índice terapêutico estreito como neste caso dos digitálicos.

Palavras-Chave. digitoxina; medicamento manipulado; controle de qualidade,

ABSTRACT

The authors report a case on an inaccurate pharmacy compounding of digitoxin compounded preparation, which revealed an amount of 565% of active digitoxin in reference to that concentration stated in the label. The preparation analysis request was sent with a clinical record and sanitary authority notification on severe digitalic intoxication symptoms presented by the patient after taking that medication. The reported episode points up the lack of quality control at compounding pharmacies during dispensing drugs and compounds, with narrow therapeutic indices as digitalis drug preparations.

Key Words. digitoxin; pharmaceutical compounding; quality control.

INTRODUÇÃO

Digitoxina é um heterosídeo cardioativo empregado no tratamento da insuficiência cardíaca, devido a sua potente ação sobre o músculo cardíaco. Os digitálicos foram inicialmente identificados e isolados em espécies dos gêneros *Digitalis*, *Strophantus* e *Urginea*, sendo conhecidos já pelos egípcios e romanos¹.

A estrutura da digitoxina, similarmente a outros heterosídeos cardiotônicos, caracteriza-se pelo núcleo fundamental ciclopentano-perhidrofenantrênico da genina respectiva, em cujo carbono 17 liga-se um grupo lactônico insaturado¹.

Os medicamentos cardiotônicos exercem atividade direta sobre as fibras musculares cardíacas aumentando a força contrátil do coração e exercem ações importantes na excitabilidade, automaticidade, velocidade de condução e períodos refratários do coração^{1,2}.

O índice terapêutico de todos os fármacos cardiotônicos

é aproximadamente o mesmo, e a margem de segurança é pequena, pois a dose terapêutica é apenas 50 a 60% inferior à dose tóxica, além disso a digitoxina apresenta ainda, maior tempo de meia-vida, principalmente se comparada ao tempo de meia-vida da

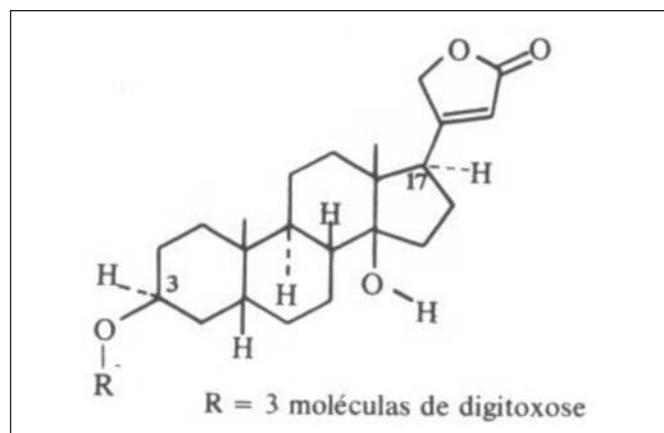


Figura 1. Estrutura química da digitoxina.

digoxina, e por ser eliminada mais lentamente do organismo, resulta em maior duração da toxicidade. Superdoses ou uso prolongado de glicosido digitálico levam à intoxicação por digitálicos. As doses tóxicas reduzem perigosamente o ritmo cardíaco, devido a uma ação direta sobre o centro regulador e o tecido condutor, e o coração acaba por parar em sístole^{1,2}.

É difícil obter-se preparações farmacêuticas à base de digitoxina industrializadas, por isso estes medicamentos têm sido obtidos por manipulação em farmácias magistrais. O objetivo deste relato é apontar a seriedade da consequência do desvio de qualidade de medicamento de faixa terapêutica estreita manipulada em farmácia magistral.

RELATO DO CASO

Em março de 2005, cápsulas manipuladas de digitoxina foram encaminhadas ao Serviço de Medicamentos, pela autoridade sanitária de município do interior do Estado de São Paulo para investigação da possibilidade do teor do fármaco estar acima do declarado na rotulagem. Segundo constou na descrição do caso, o médico informa que seu paciente fazia uso de digitoxina sob prescrição manipulada e, após ingestão do medicamento apresentou sintoma de bradicardia importante, fato que fez com que o médico suspeitasse do medicamento, determinando ao paciente a interrupção imediata do uso, providência que junto com a intervenção médica adequada levou à reversão dos sintomas.

A prescrição para o paciente era Digitoxina na dosagem de 0,05 mg por cápsula, que consiste em dosagem de manutenção de acordo com o preconizado nos protocolos clínicos³.

A amostra foi enviada ao Serviço de Medicamentos, pela Vigilância Sanitária do interior do Estado de São Paulo, e segundo a documentação recebida tratava-se do medicamento que foi utilizado pelo paciente.

No laboratório, a amostra foi submetida à análise empregando-se os métodos oficiais descritos nas farmacopéias. A cromatografia em camada delgada, para avaliação preliminar e verificação, de eventual substância não declarada na formulação, foi realizada segundo descrito na Farmacopéia Européia 3^a. edição, em placa de sílica gel, usando como fase móvel mistura de água + metanol + acetato de etila (7,5:10:75) e a placa foi aspergida com uma mistura alcoólica das soluções de cloramina e ácido tricloroacético, e examinada sob luz ultravioleta. A presença de manchas fluorescentes amarelo-escuro de mesmo Rf e foram obtidas para o padrão de digitoxina e para a amostra.

Para a análise do teor de digitoxina, na amostra foram empregadas duas metodologias oficiais:

a. Metodologia descrita na Farmacopéia Européia 3^a. edição⁴ - que consiste na adição de solução alcalina de picrato de sódio às soluções etanólicas do padrão e das cápsulas da amostra e leituras a 495 nm.

b. Metodologia descrita na United States Pharmacopeia 28^a. edição (USP 28) foi realizada cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), conforme preconizado empregando como fase móvel, água e acetonitrila (55:45), coluna de octadecil silano quimicamente ligados a sílica porosa de 3 – 10 µm de diâmetro e 25 cm, com injeção de 50µL, fluxo de 1 mL/min e detecção em 218 nm. Além das soluções da amostra, soluções dos padrões de digitoxina e digoxina, foram empregadas para confirmação do teste de adequabilidade do sistema, a amostra e os padrões foram submetidos à CLAE com detecção em 218 nm.

Todas as determinações analíticas realizadas na amostra revelaram presença de digitoxina em concentração média muito acima do declarado, constatando-se a superdosagem do fármaco no medicamento.

Não foram observadas outras manchas além da digitoxina neste sistema cromatográfico para a amostra. Os resultados individuais obtidos para cada cápsula analisada foram 0,312 mg; 0,271 mg; 0,280 mg; 0,252 mg; 0,260 mg; 0,275 mg; 0,335 mg; 0,275 mg que correspondem respectivamente a 624, 542, 560, 504, 518, 550, 670, 551 % do declarado na rotulagem. Sendo o valor médio encontrado das oito determinações de 0,283 mg correspondente a 565%.

O cromatograma obtido pela metodologia preconizada pela USP 28 é mostrado a seguir, onde está indicado o padrão de digitoxina em duas concentrações diferentes, e a mesma concentração para o padrão de digoxina, na figura A e B. O padrão de digoxina é empregado para avaliar a eficácia da

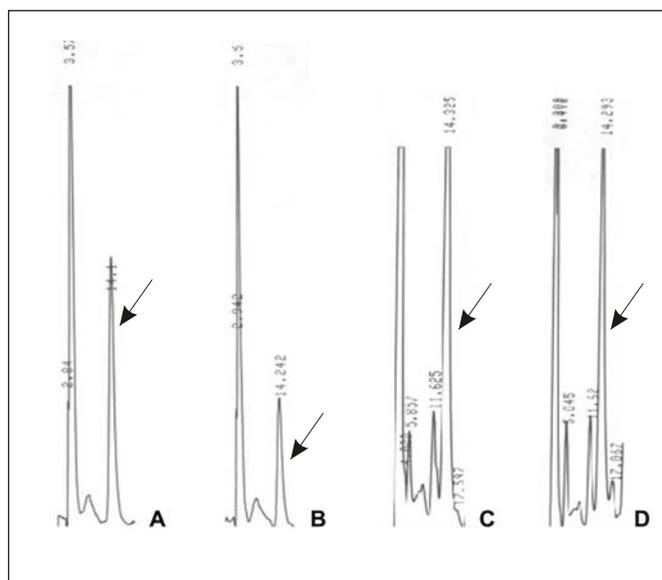


Figura 2. Cromatograma obtido em sistema de CLAE, segundo USP 28⁵, para padrão de digitoxina, com tempo de retenção de 14,2 minutos, nas concentrações de $5,35 \times 10^{-4}$ mg/mL (A) e $2,67 \times 10^{-4}$ mg/mL (B) frente a padrão de digoxina, (tempo de retenção 3,5 minutos). Em C e D cromatograma exibido pela amostra contendo digitoxina, mostrando tempo de retenção de 14,3 minutos.

separação da digitoxina no sistema. Nas figuras **C** e **D** podem ser observadas as concentrações de digitoxina na amostra.

DISCUSSÃO

As análises foram realizadas seguindo-se metodologia oficial descrita em farmacopéias, por serem as de escolha para utilização nos laboratórios oficiais de análise de medicamentos.

Os resultados analíticos de 0,283 mg por cápsula, correspondente a 565 % do teor declarado, confirmaram a hipótese de erro na manipulação, fato responsável pelo quadro de intoxicação digitalica exibido pelo paciente.

Este fármaco empregado em doses de microgramas, alerta para os problemas potenciais da manipulação de fármacos de faixa terapêutica estreita. As doses de manutenção de digitoxina são da ordem de 0,05 mg³, enquanto doses da ordem de 0,6 mg diários são empregadas para obtenção de rápida digitalização, e que podem variar de acordo com as condições do paciente, presença de outras enfermidades e utilização de medicamentos concomitantemente ao uso do digitalico,

Erro da magnitude encontrada neste relato, têm justificado a preocupação da ANVISA e das Vigilâncias Sanitárias em geral, com a qualidade dos medicamentos de baixo índice terapêutico manipulados em farmácias magistrais. Para tanto, está em curso revisão da RDC 33 de 19 de abril de 2000⁶, que trata das Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos, apontando-se nesta revisão, o estabelecimento de exigências específicas para a manipulação de fármacos de índice terapêutico estreito, de modo a diminuir os riscos ao paciente.

Além das limitações tecnológicas para promover diluição e homogeneização de pós e uniformidade de dosagem em fármacos com índice terapêutico estreito, que são muito potentes e empregados em quantidades extremamente pequenas, as farmácias magistrais têm dificuldade de realizar os testes de controle de qualidade no produto acabado⁷.

O Serviço de Medicamentos tem recebido amostras de medicamentos manipulados contendo fármacos com índice terapêutico estreito, onde se constata a ocorrência de superdosagem e falta de uniformidade de conteúdo. Os autores esperam que este relato possa ilustrar às autoridades reguladoras, a necessidade de que normas rígidas sejam efetivamente estabelecidas para as farmácias magistrais que desejarem manipular medicamentos de índice terapêutico estreito, de modo a diminuir o risco associado ao seu consumo.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem à professora Dra. Silvia R. C. J. Santos responsável pelo Laboratório de Farmacologia Terapêutica- Unidade de Pesquisa Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pela permissão da realização dos ensaios em cromatografia líquida de alta eficiência.

REFERÊNCIAS

1. Korolkovas A, Burckhalter, JH Química farmacêutica Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1982, 783p.
2. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of theurapeutics. 10^o ed., editores Hardman, JG e Limbird, LE. New York: McGraw-Hill, 2001, 2148p.
3. Sweetman SC The Martindale the complete drug reference, 34^oed, London: Pharmaceutical Press; 2005, 2756p.
4. European Pharmacopoeia 3^o. ed Strasbourg: Council of Europe, 1997, 1440p.
5. The United States Pharmacopeia 28.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Conventions; 2005, 3187p.
6. Brasil, Leis e Decretos - RDC no. 33 de 19 de abril de 2000 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Aprova regulamento técnico que institui as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias . DOU de 24 de abril de 2000, no. 78-E, seção 1, p. 27.
7. Boletim Informativo ANVISA - *Manipulação segura*. Brasília: Ministério da Saúde; vol 56 (junho), 2005, p.1 – 11.