

Concentração, pH e Preço de Colírios de Pilocarpina

Mário Junqueira Nóbrega **, Rubens Belfort Júnior ***, Alice Teixeira Ferreira ****

I — INTRODUÇÃO

A pilocarpina, introduzida na terapêutica ocular por Weber, em 1877 (1), continua a ser a medicação de escolha para tratamento da maior parte dos glaucomas primários, além de ser também utilizada em glaucomas secundários e, eventualmente, na neutralização de colírios midríaticos e cicloplégicos (2), (3).

A pilocarpina é um agente parassimpático-mimético de ação direta sobre estruturas innervadas por fibras colinérgicas. Suas principais ações gerais incluem o aumento da secreção de glândulas salivares, lacrimais, gástricas, intestinais e bronquiais, e estímulo de células musculares lisas efetoras, como as da bexiga, ureter, trato gastro-intestinal e brônquios. No olho, entre as suas ações farmacológicas mais importantes, estão a contração do músculo esfíncter da íris, levando à miose e do músculo circular do corpo ciliar, produzindo acomodação, além da diminuição da pressão intra-ocular, especialmente em pacientes portadores de glaucoma (3).

Existem dados divergentes na literatura, a respeito do pH ideal para uma melhor ação do colírio de pilocarpina. Acredita-se que ele deva estar na faixa de 4,5 a 5,5 (4). Porém, outros (5), julgam que o pH ideal do colírio de pilocarpina deva ser de 6,8. A acidificação da solução tem a vantagem de diminuir a degradação do alcalóide durante a esterilização e o armazenamento, aumentar a solubilidade e garantir maior estabilidade (3). No entanto, tais soluções mais ácidas são criticadas por alguns autores, por causar uma irritação maior do que as soluções parcialmente neutralizadas (5), (6). Supõe-se, também, que a penetração da pilocarpina através da barreira lipídica da córnea seja maior em pH alcalino (7).

Além do pH, é evidente que a concentração e atividade farmacológica da pilocarpina existente no colírio são importantes, e qualquer variação significativa nas mesmas pode levar a resultado terapêutico imprevisto ou falho.

O custo dos colírios de pilocarpina é outro fator importante para o paciente e para

a sociedade, pois trata-se de medicação que, uma vez corretamente prescrita, deve ser empregada por longo tempo. Mais especificamente no nosso país, tem-se dado quase nenhuma importância ao estudo comparativo de preços de colírios por mililitro nas farmácias.

Neste trabalho, analisamos a concentração real, pH e custo nas farmácias dos principais colírios de pilocarpina existentes no mercado brasileiro.

II — MATERIAL E MÉTODOS

Após teste da metodologia, com o emprego de colírios fornecidos gratuitamente, a título de cortesia pelos Laboratórios Allergan-Lok, Alcon e Frumtost, foram adquiridos, em 31 de abril de 1980, em farmácias da cidade de São Paulo, 60 frascos de colírios de pilocarpina assim especificados: 10 frascos de colírio de Celucarpina (Allergan-Lok) na concentração de 2%; 10 frascos de colírio de Isoptocarpine (Alcon) na concentração de 2%; 10 frascos de colírio de Pilocarpina (Frumtost) na concentração de 2%; 10 frascos de colírio de Celucarpina (Allergan-Lok) na concentração de 4%; 10 frascos de colírio de Isoptocarpine (Alcon) na concentração de 4% e 10 frascos de colírio de Pilocarpina (Frumtost) na concentração de 4%.

Tomou-se o cuidado de adquirir as amostras em várias farmácias.

Avaliação do pH — Cada frasco de colírio foi analisado num medidor de pH Metrohm-Herisau E-350 B, com eletrodo combinado de vidro e calomelano, à temperatura ambiente. **Avaliação da concentração** — Os colírios foram analisados em polarímetro fotoelétrico "Pepol 60" (Bellingham & Stanley Ltd.) equipado com galvanômetro acessório Mod 7606/S da W.C. Pye Co., para aumentar a sensibilidade das leituras. Usou-se uma fonte de xenônio, selecionando-se o comprimento de onda de 589 nm por meio de um monocromador Zeiss M4-QIII. A lâmpada de fenda tinha diâmetro de 0,3 mm. A cubeta era de paredes de quartzo com caminho óptico de 5 cm.

A concentração da pilocarpina foi obtida através da equação.

Trabalho realizado nas Disciplinas de Oftalmologia e Físico-Química da Escola Paulista de Medicina.

* Acadêmico da 5.ª série de graduação médica da Escola Paulista de Medicina em 1980.

** Professor Assistente da Disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina; Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

*** Professora Adjunta do Departamento de Biofísica da Escola Paulista de Medicina.

$$[\alpha]_D^t = \frac{d \cdot 100}{l \cdot c} \rightarrow c = \frac{d \cdot 100}{[\alpha]_D^t \cdot l}$$

onde:

- $[\alpha]_D^t$ = poder rotatório específico da pilocarpina, que é igual a 89,7 (8).
 d = ângulo de rotação do plano de polarização.
 l = comprimento da cubeta em decímetros, que é igual a 0,5.
 c = concentração de pilocarpina, em gramas por 100 mililitros.

De acordo com os ângulos de rotação do plano de polarização, as respectivas concen-

trações foram determinadas.

Avaliação do custo — Os preços foram individualmente anotados e calculado o valor médio, em cruzeiros por mililitro, nas duas concentrações de pilocarpina, de cada uma das três marcas comerciais estudadas.

III — RESULTADOS

a) **pH e concentração real de pilocarpina** — As médias da concentração real de pilocarpina e pH dos respectivos colírios são apresentados na tabela I, bem como os desvios-padrões dos resultados para as 10 amostras de concentração supostamente a 2% e 4%, das três marcas comerciais.

TABELA I

Média e desvio-padrão da concentração real de pilocarpina e pH das soluções, verificadas em colírio de pilocarpina.

Apresentações comerciais	Laboratório	Concentração real (gramas por 100 ml)		pH	
		Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão
Celucarpina 2%	Allergan-Lok	2,02	0,10	5,10	0,25
Isoptocarpine 2%	Alcon	1,99	0,05	4,80	0,19
Pilocarpina 2%	Frumtostt	1,93	0,04	4,99	0,32
Celucarpina 4%	Allergan-Lok	4,24	0,14	4,32	0,06
Isoptocarpine 4%	Alcon	3,92	0,06	4,24	0,16
Pilocarpina 4%	Frumtostt	4,04	0,10	4,33	0,38

Os resultados mostram que os frascos de Celucarpina (Allergan-Lok) supostamente a 2%, tiveram uma concentração real média de 2,02%, com um desvio-padrão de 0,10%, enquanto que o pH dos mesmos mostrou uma média de 5,10, com um desvio-padrão de 0,25. Os frascos de Isoptocarpine (Alcon) supostamente a 2%, tiveram uma concentração real média de 1,99%, com um desvio-padrão de 0,05%, enquanto que o pH dos mesmos mostrou uma média de 4,80, com um desvio-padrão de 0,19. Os frascos de Pilocarpina (Frumtost) supostamente a 2%, mostraram uma concentração real média de 1,93%, com um desvio-padrão de 0,04%, enquanto que o pH dos mesmos mostrou uma média de 4,99, com um desvio-padrão de 0,32. Os frascos de Celucarpina (Allergan-Lok) supostamente a 4%, tiveram uma concentração real média de 4,24%, com um desvio-padrão de 0,14%, enquanto que o pH dos mesmos mostrou uma média de 4,32 com um desvio-padrão de 0,06. Os frascos de Isoptocarpine (Alcon) supostamente a 4%, tiveram uma concentração real média de 3,92%, com um desvio-padrão de 0,06% enquanto que o pH dos mesmos mostrou uma média de 4,24 com desvio-padrão

de 0,16. Os frascos de Pilocarpina (Frumtost) supostamente a 4%, tiveram uma concentração real média de 4,04%, com um desvio-padrão de 0,10% enquanto que o pH dos mesmos mostrou uma média de 4,33 com um desvio-padrão de 0,38.

Os resultados mostram que, do pH das 60 amostras, 10 (16,6%) estavam na faixa de pH entre 4,0 e 4,5, 38 (63,3%) estavam na faixa de pH entre 4,5 e 5,0, e 12 (20%) estavam na faixa de pH entre 5,0 e 5,5.

b) **Custo** — Os colírios de pilocarpina do Laboratório Alcon contêm 15 mililitros de solução. Tanto os da marca Allergan-Lok quanto os da marca Frumtostt contêm 5 mililitros de solução. A tabela II mostra os preços de cada uma das apresentações e seus respectivos preços por mililitro, em São Paulo (Capital), em 31 de abril de 1980.

Os resultados indicam que o frasco de colírio de Celucarpina (Allergan-Lok) a 2% tem um preço de Cr\$ 47,90, e o preço por mililitro de Cr\$ 9,58. O frasco de colírio de Isoptocarpine (Alcon) a 2% tem um preço de Cr\$ 82,40, e um preço por mililitro de Cr\$ 5,49. O frasco de colírio de Pilocarpina (Frumtost) a 2% tem um preço de Cr\$ 23,00, e um

TABELA II

Preços de venda ao consumidor dos principais colírios de pilocarpina, por unidade e por mililitro, em São Paulo (Capital), em 31 de abril de 1980.

Apresentações comerciais	Laboratório	Volume (ml)	Preço (Cr\$)	Preço ml
Celucarpina 2%	Allergan-Lok	5	47,90	9,58
Isoptocarpine 2%	Alcon	15	82,40	5,49
Pilocarpina 2%	Frumtost	5	23,00	4,60
Celucarpina 4%	Allergan-Lok	5	52,00	10,40
Isoptocarpine 4%	Alcon	15	93,50	6,23
Pilocarpine 4%	Frumtost	5	38,00	7,60

preço por mililitro de Cr\$ 4,60. O frasco de colírio de Celucarpina (Allergan-Lok) a 4% tem um preço de Cr\$ 52,00, e um preço por mililitro de Cr\$ 10,40. O frasco de colírio de Isoptocarpine (Alcon) a 4% tem um preço de Cr\$ 93,50, e um preço por mililitro de Cr\$ 6,23. O frasco de colírio de Pilocarpina (Frumtost) a 4% tem um preço de Cr\$ 38,00 e um preço por mililitro de Cr\$ 7,60.

IV — DISCUSSÃO

Existe uma grande diferença entre prescrever uma determinada droga, medicamento indicada e o emprego pelo paciente da medicação contendo a referida droga da maneira mais satisfatória, do ponto de vista terapêutico e econômico.

Entre os aspectos terapêuticos, devem ser ressaltadas a concentração real do produto, a ausência de contaminantes ou irritantes, e as características bioquímicas da solução que, em se tratando de colírios, vão influir na penetração. No caso da pilocarpina, o pH também é apontado como de grande valia (4) (9). Além disso, o prazo de validade deve ser considerado, a fim de se evitar soluções degradadas.

O uso de veículos especiais, com maior viscosidade, aumenta o efeito terapêutico dos colírios, devido à maior permanência da droga em contato com a superfície anterior ocular (5).

Entre os aspectos sócio-econômicos, em relação aos colírios, o custo merece ser destacado. Tal fator reveste-se de grande importância, especialmente em soluções que, adequadamente prescritas, costumam ser usadas por longo tempo. Em nosso meio, são raras as atenções prestadas ao custo e padrões de qualidade das medicações.

Deve-se ressaltar um trabalho de 1974 (4), onde a análise de 61 frascos de colírio de pilocarpina mostrou má qualidade dos colírios, pois, dos 45 frascos com valor declarado no rótulo a 2%, 17,7% tinham concentração real variando entre 1,8 e 2,2%, en-

quanto que 20% tinham concentração real variando entre 0,8% e 1,79%, e 62,3% tinham concentração real variando entre menos de 0,39% e 0,79%; dos 13 frascos com valor declarado no rótulo a 4%, 23 tinham concentração real variando entre 3,6% e 4,4%, enquanto que 38,5% tinham concentração variando entre 2,4% e 3,59% e 38,5% tinham concentração variando entre menos de 0,79% a 2,39%; dos 3 frascos com valor declarado no rótulo a 6%, 1 frasco tinha concentração entre 4,8% e 5,39%, enquanto os dois outros tinham concentração entre 1,2% e 2,39%.

Nossos resultados mostram que, tanto em relação ao pH, quanto em relação à concentração, a qualidade dos produtos é boa, e as três marcas comerciais brasileiras apresentam resultados semelhantes. Em relação aos preços, os resultados variaram bastante, observando-se uma diferença de 108,3% para colírios com concentração de 2%, e 66,9% para colírios com concentração de 4%.

RESUMO

Os AA realizaram estudo com o objetivo de avaliar a concentração real da pilocarpina nos colírios, verificar o pH da solução e comparar os preços dos frascos, calculando, para isto, o custo por mililitro de solução.

Dez frascos de colírio de pilocarpina a 2% e 4% das três principais marcas comerciais existentes no Brasil (Allergan-Lok, Alcon e Frumtost), perfazendo um total de 60 frascos, foram adquiridos em várias farmácias da cidade de São Paulo, em 31 de abril de 1980.

Para se determinar a concentração real da pilocarpina, utilizou-se a polarimetria, baseando-se no fato de que o desvio do plano de polarização da luz é diretamente proporcional à fração opticamente ativa da pilocarpina.

A avaliação do pH foi realizada em pHmetro eletrônico, com eletrodo combinado de vidro e calomelano.

O estudo mostrou que, tanto em relação ao pH quanto em relação à concentração, as diferentes marcas comerciais apresentaram resultados semelhantes e dentro da faixa considerada como ideal.

No entanto, o custo por mililitro de solução variou bastante, observando-se uma diferença de 108,3% para colírios com concentração de 2% e de 66,9% para colírios com concentração de 4%.

SUMMARY

A sample of 60 bottles of 2 and 4% pilocarpine eye drops solutions from the 3 largest Brazilian laboratories (Allergan, Alcon and Frumtost) was purchased at several pharmacies in the city of São Paulo in April 1980.

The AA determined the pilocarpine real concentration and the pH of the solutions of each bottle. The conclusion was that the solutions presented an adequate pH and a pilocarpine concentration very close to the supposed.

The price comparison of the pilocarpine bottles showed that at the 2% concentration there was a 108% difference in the products from the 3 laboratories. At the 4% concentration the price difference from the products of the 3 laboratories was of 66%.

AGRADECIMENTOS

Os AA agradecem ao Prof. Dr. Dantas Coutinho, ao Dr. Morio Sato, às biomédicas Maria Luiza Villa e Odaly Toffoletto e ao Laboratório Alcon, Allergan e Frumtost.

BIBLIOGRAFIA

1. VOLTINI, G.; BIJESTERVELD, O.P. & HOEHNE, W. — Sinfrônio Coutinho, pilocarpina e laborandi.

- Arq. Bras. Oftalm. 41: 16-19, 1978.
2. HAVENER, W. H. — Ocular pharmacology — The C.V. Mosby Company — Saint Louis — 1974 — 3rd. edition — pág. 262.
3. ELLIS, P. P. & SMITH, D. L. — Handbook of ocular therapeutics and pharmacology — The C.V. Mosby Company — Saint Louis — 1973 — 4th. edition — págs. 4-6, 210-211.
4. JARDIM, A. S.; FERREIRA, L. G.; MENDES, H. & COUTINHO, D. — A pilocarpina em oftalmologia — estudo médico e farmacêutico — Rev. Bras. Oftalm. 33(3): 31-68, 1974.
5. RIEGELMANN, S. & VAUGHAN, D. G. — A rational basis for the preparation of ophthalmic solutions — J. Amer. Pharm. Ass. 19: 474-665, 1958.
6. ANDERSON, R. A. & COWLE, J. B. — Influence of pH on the effect of pilocarpine on aqueous dynamics — Brit. J. Ophthalm. 52: 607-611, 1968.
7. RAMER, R. M. & GASSET, A. R. — Ocular penetration of pilocarpine — the effect of pH on the ocular penetration of pilocarpine — Ann. Ophthalm. 7(2): 293-296, 1975.
8. The Pharmacopeia of The United States — Mack Printing Company — Easton, Pa. — 17th. edition — pág. 471.
9. OSÓRIO, L. A. — Pilocarpina e glaucoma — Arq. Bras. Oftalm. 41: 225-262, 1978.