

ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE
DO PORTO
INSTITUTO POLITÉCNICO DO PORTO

Sandra Maria Correia Alexandre

CONSERVANTES EM FORMULAÇÕES DE
CLORETO DE SÓDIO 0,9% PARA
APLICAÇÃO TÓPICA EM PEDIATRIA

Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Aconselhamento e Informação em Farmácia, realizada sob a orientação científica do Mestre Jorge Manuel Gonçalves Aperta, ULS-Guarda e Co-Orientação do Professor Doutor Agostinho Luís da Silva Cruz, ESTSP.

S e t e m b r o , 2 0 1 4

DEDICATÓRIA

Aos meus pais!

AGRADECIMENTOS

As minhas palavras de agradecimento vão em primeiro lugar para o meu orientador, o Mestre Jorge Aperta, por todo o tempo e apoio dispensado no decorrer deste trabalho.

Tenho ainda de agradecer ao Professor Doutor Agostinho Cruz, pelo apoio e disponibilidade prestada e por todos os seus conselhos e ensinamentos, pois foram de certa forma auxiliar e estimular a execução desta dissertação.

Por último, mas não menos importante à minha família, em especial aos meus pais, por todo o apoio, carinho e palavras de incentivo.

A TODOS MUITO OBRIGADA!

RESUMO

As formulações de cloreto de sódio 0,9%, são na sua grande maioria utilizadas com bastante frequência sobretudo na população pediátrica. Tanto os cuidadores como os próprios profissionais de saúde as reconhecem e avaliam como um componente essencial para os cuidados de saúde desta população. No entanto, o grave problema destas formulações reside no facto de muitos dos consumidores após a sua utilização apresentarem reacções adversas, que não são justificáveis se apenas da composição da formulação fizerem parte água purificada e cloreto de sódio. Assim deve ser tida em conta a composição de cada apresentação farmacêutica, a fim de se averiguar quanto à presença de conservantes potencialmente perigosos e para deste modo alertar os possíveis consumidores destes produtos.

O principal objectivo deste estudo foi a análise e avaliação da rotulagem e folheto de instruções das formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica em pediatria, a fim de se averiguar a utilização de conservantes na sua formulação e por conseguinte a sua conformidade para comercialização.

Com o auxílio de uma check-list, foram avaliadas 34 apresentações de venda livre de formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica, no período de Janeiro a Março de 2014.

Das 34 apresentações farmacêuticas analisadas, apenas uma das apresentações não se encontrava descrita como dispositivo médico, mas sim como produto cosmético. Contudo quanto à marcação CE de conformidade, esta encontrava-se devidamente aposta em 94% das apresentações. No que às indicações terapêuticas diz respeito e como seria expectável, na sua maioria estas apresentações destinam-se em 51% dos casos para utilização nasal e em 33% dos casos para utilização oftálmica, sendo o modo de apresentação em gotas (88%) o mais encontrado para comercialização.

Quanto à utilização de conservantes, constatou-se uma grande omissão e alguma imprecisão quanto às informações contidas na rotulagem e/ou folheto de instruções das formulações analisadas, expondo assim os indivíduos mais susceptíveis e em especial a população pediátrica ao risco de reacções adversas e que por vezes podem ser fatais. Por outro lado também podem ocorrer complicações aquando do uso inadvertido destas

formulações com conservantes, por portadores de lentes de contacto ou sem a devida esterilidade para utilização oftálmica.

Assim apesar de o soro fisiológico não ser considerado um medicamento, mas sim um dispositivo médico, deve ser contudo utilizado com algumas precauções, sobretudo nesta população pediátrica e sempre que possível aconselhado por um profissional treinado e consciente da problemática que os conservantes usados nestas formulações podem causar quando utilizados indevidamente.

Palavras – Chave: População Pediátrica, Conservantes, Cloreto de sódio, Espaços de saúde, Hipermercados, Toxicidade e Formulações

ABSTRACT

The formulations of sodium chloride 0.9%, are mostly used quite often especially in the pediatric population. Both caregivers and health professionals themselves to recognize and evaluate as essential to health care in this population component. However, the major problem with these formulations is that many consumers after use presenting adverse reactions, which are not justifiable only in the composition of the formulation, are part of purified water and sodium chloride. So it must be taken into account the composition of each pharmaceutical form to be examined for the presence of potentially harmful preservatives and to thereby alert the possible consumers of such products.

The main objective of this study was to analyze and evaluate the labeling and instruction sheet formulations of sodium chloride 0.9% for topical application in pediatrics in order to ascertain the use of preservatives in its formulation and therefore compliance for commercialization.

With the aid of a checklist, 34 sales presentations free formulations of sodium chloride 0.9% for topical application were evaluated in the period January to March 2014.

Of 34 pharmaceutical products analyzed, only one of the presentations was not described as a medical device, but rather as a cosmetic product. However as the CE conformity marking, that person was duly bet in 94% of presentations. As regards the therapeutic indications, and as would be expected, the majority of these submissions are intended in 51% of cases for nasal use, and in 33% of cases for ophthalmic use, with the display mode drops (88%) of the more found to marketing.

Regarding the use of preservatives, it was found a large omission and somewhat inaccurate the information in labeling and / or instruction booklet formulations analyzed, thus exposing people more vulnerable and in particular the pediatric population to the risk of adverse reactions and can sometimes be fatal. On the other hand, they also when complications inadvertent use of these formulations with preservatives for contact lens wearers or without proper sterility occurs for ophthalmic use.

So despite the saline not be considered a drug, but a medical device, but must be used with some caution, especially in this pediatric population and where possible counseled by a trained professional and aware of the problems that the preservatives used in these formulations can cause when misused.

Key-words: Pediatric Population, Preservatives, Sodium Chloride, Spaces health, Hypermarkets, toxicity and Formulations

PUBLICAÇÕES

A presente dissertação será alvo de publicação parcial num artigo em revista nacional.

O artigo apresentado no Anexo III e intitulado “Uso de conservantes em apresentações de cloreto de sódio 0,9% para utilização tópica em pediatria”, será submetido a posteriori para publicação na Revista Portuguesa de Saúde Pública.

ÍNDICE

<i>DEDICATÓRIA</i>	<i>ii</i>
<i>AGRADECIMENTOS</i>	<i>iii</i>
<i>RESUMO</i>	<i>iv</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>vi</i>
<i>PUBLICAÇÕES</i>	<i>viii</i>
<i>INTRODUÇÃO</i>	<i>I</i>
<i>CAPÍTULO I – Revisão bibliográfica</i>	<i>IV</i>
1. População pediátrica – Estado actual	<i>V</i>
2. Crescimento, maturação e desenvolvimento infantil	<i>VI</i>
3. Farmacocinética e farmacodinâmica em pediatria.....	<i>X</i>
4. O desafio da pediatria - utilização “Off - Label ” e adaptação de doses.....	<i>XIII</i>
5. Excipientes em formulações farmacêuticas.....	<i>XIV</i>
6. Formulações de cloreto de sódio a 0,9%	<i>XVII</i>
7. Cloreto de benzalcónio	<i>XX</i>
8. Introdução e comercialização no mercado europeu de formulações de cloreto de sódio 0,9%.....	<i>XXVIII</i>
<i>CAPÍTULO II - Metodologia</i>	<i>XXXII</i>
<i>CAPÍTULO III - Resultados</i>	<i>XXXV</i>
<i>CAPÍTULO IV - Discussão</i>	<i>XLIII</i>
<i>CONCLUSÃO</i>	<i>L</i>
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	<i>LIII</i>
<i>ANEXOS</i>	<i>LVIII</i>

INTRODUÇÃO

Vários estudos têm sido efectuados quanto à utilização de medicamentos e dispositivos médicos. No entanto e no que à população pediátrica diz respeito, muitos autores intitulam-na de “órfã terapêutica”, pois a falta de recomendações específicas para esta população, é um problema que se arrasta ao longo dos tempos. As crianças são sistematicamente afastadas de investigações clínicas, e muitos dos medicamentos são unicamente investigados em adultos e para os quais a informação pediátrica não existe ou é insuficiente. Esta população é portanto um grupo vulnerável ao qual é frequentemente negado o acesso a novos medicamentos ou dispositivos médicos e assim está farmacologicamente em desvantagem, quando comparada com a população adulta. A população pediátrica caracteriza-se assim por não ser uma população única e homogénea uma vez que estes subgrupos pediátricos apresentam diferenças anatómicas e fisiológicas e por conseguinte processos físicos, metabólicos e fisiológicos diferentes. Este facto tem assim um impacto quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica, e pode deste modo interferir na segurança de alguns dos fármacos utilizados.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, mais de 50% dos medicamentos são vendidos de forma inadequada, e destes mais de metade dos consumidores não os utilizam correctamente. Estudos indicam que o uso de medicamentos na infância é elevado, nomeadamente ao que a alguns grupos farmacoterapêuticos diz respeito. Assim, e uma vez que alguns estudos indicam que mais de 50% das crianças com menos de dois anos já utilizam uma grande percentagem de medicamentos e alguns deles com excipientes potencialmente perigosos, motivou esta investigação. A maioria dos excipientes apesar de utilizada em concentrações reduzidas, apresenta reacções adversas que podem ser graves. Assim esta investigação centrou-se nesse mesmo objectivo e passou por avaliar as formulações de um dos dispositivos médicos mais utilizados tanto em pediatria como por adultos.

Como muitos dos excipientes utilizados não são obrigatoriamente descritos, muitos dos consumidores adquirem este tipo de medicamentos e principalmente dispositivos médicos, em locais sem qualquer presença farmacêutica. Assim tornou-se importante perceber até que ponto as informações contidas nestes dispositivos são suficientes e vão ao encontro do que legalmente é estipulado para que um determinado dispositivo médico esteja em conformidade para comercialização.

Porque a criança não é um adulto em miniatura, esta avaliação torna-se ainda mais pertinente, pois os simples excipientes que segundo muitos autores são farmacologicamente inactivos, podem tornar-se relativamente perigosos aquando da sua utilização numa população tão heterogénea quanto a população pediátrica.

Objectivos

Face ao exposto acima, esta dissertação tem como principal objectivo a análise e avaliação da rotulagem e do folheto de instruções das formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica. Assim pretende-se conhecer qual a resposta principalmente da população pediátrica à presença de conservantes nestas formulações.

Os objectivos delineados para esta dissertação e que passam pela análise e avaliação da respectiva rotulagem são os seguintes:

- Identificar e quantificar as apresentações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica, quanto ao seu local de venda/dispensa;
- Identificar e quantificar as apresentações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica, quanto à sua conformidade (marcação CE);
- Identificar e quantificar as apresentações que mencionem no rótulo e/ou folheto de instruções que contém conservantes;
- Identificar e quantificar as formulações quanto à presença de conservantes e à faixa etária a que se destinam;
- Diferenciar a concentração de conservantes no que respeita à indicação farmacêutica das formulações;
- Diferenciar a concentração de conservantes no que respeita ao modo de apresentação das formulações.

Com estes objectivos é pretendido esclarecer até que ponto as formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica estão de acordo com o estipulado regulamentarmente e assim averiguar se possuem na sua composição conservantes que estejam descritos como prejudiciais sobretudo na população pediátrica.

Estrutura da dissertação

A presente dissertação divide-se em 4 capítulos.

O capítulo I, consiste no enquadramento teórico ou seja numa revisão bibliográfica do tema em questão.

Este capítulo no entanto encontra-se dividido em 8 subcapítulos, sendo que os 4 primeiros fazem referência à população pediátrica, quanto à variação populacional ao longo dos tempos e à farmacocinética e farmacodinâmica quanto às diferentes subpopulações pediátricas, fazendo a sua descrição. Os restantes 4 subcapítulos referem-se à utilização de excipientes em formulações farmacêuticas, sendo primeiramente feita uma descrição quanto à utilização de excipientes em pediatria e à sua segurança e toxicidade e posteriormente analisadas as formulações de cloreto de sódio 0,9% quanto à presença de conservantes, nomeadamente sendo descrito o que segundo os estudos referem como sendo o mais utilizado, o cloreto de benzalcónio. Assim é feita por fim referência a estudos, que descrevem situações onde o cloreto de benzalcónio é utilizado como conservante e uma visão legislativa e regulamentar acerca da introdução e comercialização no mercado europeu de formulações de cloreto de sódio 0,9%.

O capítulo II, diz respeito à metodologia a ser utilizada na elaboração desta dissertação, fazendo entre outros itens referência ao tipo de estudo desenvolvido, às fases e processos utilizados para implementar o estudo, o local do estudo, o tempo de estudo e o método de recolha de informação.

O capítulo III, refere-se aos resultados obtidos da aplicação da check-list de avaliação do produto, descrevendo-os assim através da utilização de representações gráficas, devidamente enquadradas e analisadas.

O capítulo IV, apresenta assim a discussão dos resultados obtidos, da aplicação da referida check-list de avaliação.

CAPÍTULO I – Revisão bibliográfica

Em 1963, o Dr. Harry Shirkey intitulou pela primeira vez a População Pediátrica de “Órfã Terapêutica”, mas actualmente e passados mais de 50 anos, verifica-se que este conceito é ainda válido para os dias de hoje. Assim, antes de qualquer adulto utilizar um medicamento, tem a garantia de que o mesmo foi testado de forma exaustiva para garantir que é seguro, eficaz e de elevada qualidade. (CE 2002a). Contudo, a avaliação de medicamentos quanto à sua segurança e eficácia tem beneficiado especialmente os adultos em detrimento das crianças.

De acordo com diversos autores (Conroy et al. 2000, Jong et al. 2000, Bucheler et al. 2002, Jong et al. 2002, Schirm et al. 2002), os medicamentos, incluindo muitos dos que são frequentemente utilizados em pediatria, raramente são estudados em crianças, o que determina a sua utilização em regime de “off-label”, ou seja, a utilização de medicamentos não autorizados e/ou a utilização de medicamentos fora do âmbito da sua aprovação (para outras indicações terapêuticas, dose ou posologia). Para além da utilização em regime “off-label”, também a utilização de determinados excipientes na sua formulação, poderá vir a causar grandes tragédias como a que sucedeu nos anos 30, quando a sulfanilamida foi descoberta e se tornou-se necessário criar uma formulação líquida que pudesse ser administrada a crianças. Devido à sulfanilamida não ser solúvel em água, foi preparada uma formulação oral, na forma de elixir contendo dietilenoglicol. Tragicamente, morreram 107 pessoas, muitas delas crianças, vítimas de envenenamento por dietilenoglicol (Kauffman 1998).

Assim nem só os princípios activos deverão ser alvo de estudos mais aprofundados, pois também muitos dos excipientes, que se julga serem inertes podem vir a provocar graves tragédias, quando não devidamente utilizados e referenciados.

1. População pediátrica – Estado actual

Tanto a população europeia, como a população portuguesa são ambas populações envelhecidas, conforme se pode observar pela análise da Figura I e da Figura II. Existe uma clara assimetria em relação aos valores da população jovem (0-14 anos) e idosa (> 65 anos), ao longo do tempo. Assim a percentagem de jovens até aos 14 anos apresenta uma tendência decrescente, enquanto a curva relativa aos adultos com mais de 65 anos se apresenta com um crescimento continuado.

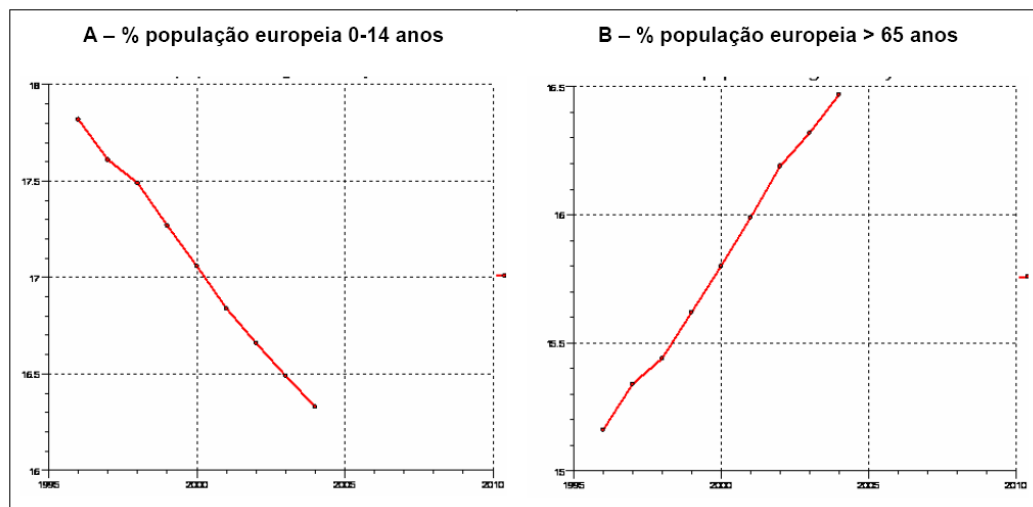


Figura I - Variação da população europeia em função da idade (Adaptado de OMS)

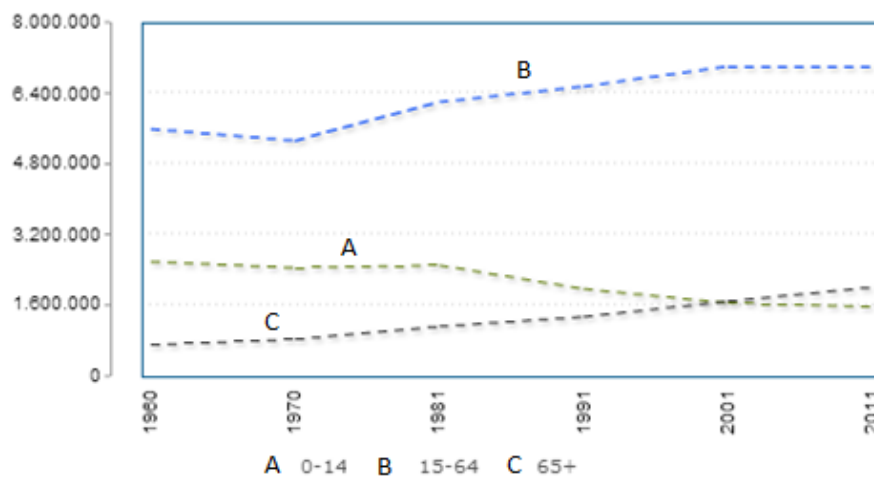


Figura II - Variação da população portuguesa em função da idade (Adaptado de Pordata)

A população europeia revela uma tendência global para a sua diminuição. Assim a reduzida dimensão do “mercado” torna o desenvolvimento de medicamentos em pediatria menos apetecível para a indústria farmacêutica (American Academy of Pediatrics, 2002). Cerca de 80% dos medicamentos aprovados nos Estados Unidos, contém informação incompleta em relação a este grupo etário (Neman & Hull, 1997) e 50% a 75% dos medicamentos utilizados em pediatria não foram avaliados adequadamente em relação a cada grupo etário em que são utilizados (Roberts *et al.*, 2003).

Na União Europeia e segundo os dados disponíveis, a situação é muito idêntica e estima-se que cerca de 50% dos medicamentos utilizados em crianças, nunca terão sido avaliados nesta população (Chalumeau *et al.* 2000, Conroy *et al.* 2000), percentagem que sobe para os 65% no subgrupo dos recém-nascidos. Em Portugal, embora sem dados disponíveis, é admitido que a situação seja muito semelhante à dos restantes países europeus, pois são semelhantes os processos e procedimentos de autorização de introdução de medicamentos no mercado.

Acresce a toda esta situação, o facto da população pediátrica na Europa ser uma população saudável (CE 2002a) e das diferenças a que cada subpopulação pediátrica conduz os resultados da investigação. Em consequência da necessidade de alteração de dosagens, quer de princípios activos quer de excipientes, a fim de evitar reacções adversas, a indústria farmacêutica tem sido relutante em investir no desenvolvimento de novos medicamentos ou de adaptar os medicamentos já existentes para a população pediátrica. Actualmente, os medicamentos existentes na Europa não incluem assim regra geral, informação acerca da segurança e eficácia na população pediátrica, sendo muitas das vezes utilizados em crianças de modo empírico e por vezes questionável (Cote *et al.* 1996, Blumer 1999, Wilson 1999).

2. Crescimento, maturação e desenvolvimento infantil

Há mais de 100 anos que o pediatra americano Abraham Jacobi, reconheceu a importância da adequação farmacológica nas crianças, ao escrever “As crianças não são miniaturas dos adultos” (Kearns *et al.* 2003). De facto, as crianças são diferentes, pois

não são pequenos adultos e segundo a *Food and Drug Administration* (FDA) a população pediátrica encontra-se dividida em diferentes subgrupos, tal como referencia a Tabela I. Esta divisão deve-se sobretudo à maturação dos processos fisiológicos e ao crescimento e desenvolvimento contínuo do organismo, desde o nascimento até à idade adulta.

Tabela I - Terminologia e limites etários em pediatria

(Adaptado de: ICHE, 2001; Guimarães, 2001; Conroy,2003)

Subpopulação pediátrica		Idade
RN pré-termo	Prematuro	IG < 38 semanas
RN de termo	Período Neonatal	0-27 dias (IG _{média} = 40 semanas)
Bebé/Lactente	Primeira Infância	28 dias – 1 ano (1º Período)
		1 ano – 2 anos (2º Período)
Criança	Segunda Infância	2 – 6 anos
	Terceira Infância	6 – 10/12 anos
Adolescente	Pré-puberdade	10/12 – aos 12/14 anos
	Puberdade	12/14 – aos 14/16 anos
	Adolescência	14/16 – aos 18/20 anos

RN= Recém-nascido; IG=Idade Gestacional

As crianças são um “projecto em constante progresso” (Roberts et al. 2003). Desde o desenvolvimento uterino, nascimento e até à adolescência, ocorrem inúmeras alterações quer a nível fisiológico (composição e crescimento corporal) quer a nível cognitivo e do desenvolvimento. Assim a população pediátrica é caracterizada por ser uma população não homogénea e bastante dinâmica o que influencia significativamente a farmacocinética e farmacodinâmica, pois a interacção com os medicamentos, varia substancialmente ao longo das diferentes subpopulações pediátricas (Osuntokun, 2006). Deste modo existem assim fases etárias claras em pediatria, e que embora com alguma continuidade entre elas, cada uma preconiza necessidades específicas.

2i. Recém – Nascido (0-27 dias)

O período neonatal é muito complexo, mas muito curto. Compreende o desenvolvimento e crescimento humano e é o período mais susceptível à ocorrência de riscos, e que podem ser fatais em especial para os prematuros. A prematuridade determina assim riscos devido à imaturidade dos diferentes órgãos, estimando-se assim que morram anualmente 4 milhões de recém-nascidos e que destas mortes $\frac{3}{4}$ ocorram na primeira semana de vida, tal como ilustra a Figura III.

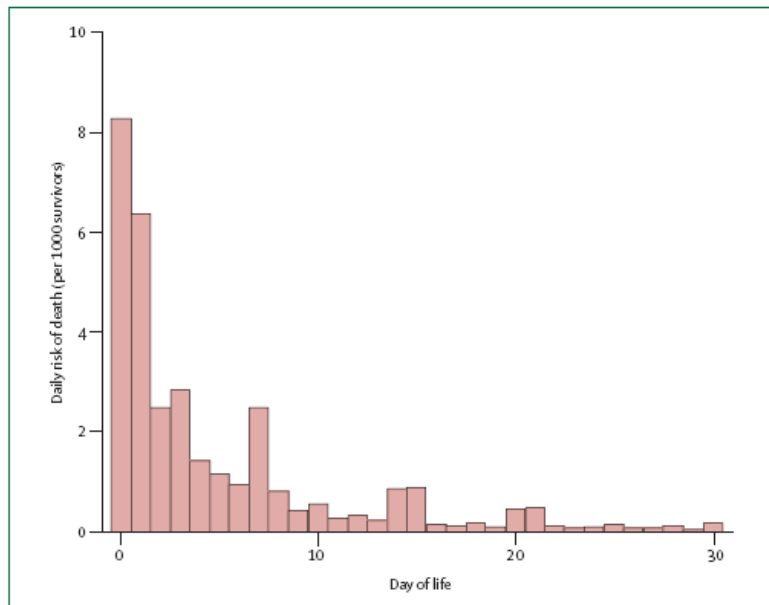


Figura III - Risco de morte no primeiro mês de vida (Adaptado de Lawnj *et al.*, 2005)

A imaturidade dos sistemas de órgãos, como o desenvolvimento inadequado dos pulmões, um cérebro muito imaturo e vulnerável e o risco de contrair infecções graves vão contribuir decisivamente para alterações farmacocinéticas, condicionando inevitavelmente os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos. Assim as principais diferenças farmacológicas que se podem encontrar entre o recém-nascido e o adulto são fundamentalmente devidas à componente fisiológica e com reflexo no grau de maturidade funcional dos diferentes órgãos, não sendo possível extrapolar a eficácia de medicamentos provenientes de estudos em adultos. Tudo isto leva à conclusão que por vezes até os próprios excipientes utilizados em alguns medicamentos se tornem prejudiciais e contra-indicados, principalmente para esta subpopulação.

2ii. *Bebé /Lactente (28 dias-2 anos)*

Este período caracteriza-se por uma elevada taxa de crescimento e alterações muito rápidas, especialmente até ser atingido 1 ano de idade. O crescimento é normalmente proporcional e equilibrado e as medidas de peso e altura são comparadas com curvas-padrão. As curvas padrão de Tanner – Whitehouse são as mais utilizadas, pois são as que melhor definem e se adaptam às características da população europeia (Freeman *et al.*, 1995). As crianças aumentam assim, nesta faixa etária muito rapidamente de peso e durante os primeiros 4-6 meses aumentam mais do que durante o resto da sua vida. Deste modo, mais uma vez esta subpopulação é extremamente susceptível a que ocorram adaptações de doses de medicação e conseqüentemente ocorram situações de toxicidade devido à utilização de princípios activos ou excipientes potencialmente perigosos.

2iii. *Criança (2-12 anos)*

Esta subpopulação pediátrica caracteriza-se por uma velocidade de crescimento mais lenta, mas marcada por um grupo muito heterogéneo de crianças com características particulares. Os órgãos crescem com velocidades diferentes conforme se pode concluir pela análise da Figura IV.

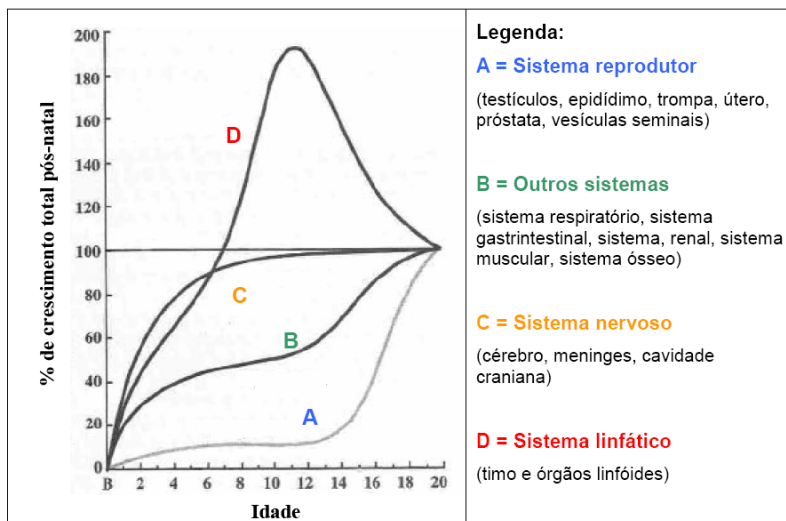


Figura IV - Curvas de crescimento dos sistemas de órgãos em função da idade

(Adaptado de Hernandez, 2000)

Todos os sistemas de órgãos crescem e se desenvolvem, exceptuando o sistema linfático que decresce, normalmente a partir dos 10 anos de idade. O sistema respiratório segue um padrão de crescimento idêntico ao da curva B da Figura IV, muito

devido ao aumento do peso do pulmão, que se dá por volta dos 10 anos de idade e que faz com que este cresça mais rapidamente.

2iv. Adolescente (12-18 anos)

Este período inclui a fase final do crescimento e a puberdade até se alcançar a idade adulta. A maioria dos jovens alcança durante a adolescência o peso e a altura da idade adulta. O aumento repentino de crescimento nos rapazes surge por volta dos 13-15 anos e nas raparigas ocorre mais cedo e dá-se por volta dos 11-13 anos. Tal como na criança também os vários sistemas de órgãos continuam a crescer nesta fase da adolescência, exceptuando-se o sistema linfático que diminui. O cérebro por seu lado é nesta fase que alcança o seu peso máximo. Contudo, apesar de muitos dos adolescentes por volta dos 15-16 anos apresentarem uma estatura idêntica à dos adultos, não deixam de ser contudo diferentes na forma como processam e respondem aos medicamentos, pois vários dos seus sistemas de órgãos ainda se encontram em profundas mudanças.

Concluindo: As mudanças fisiológicas que ocorrem durante o desenvolvimento têm assim consequências farmacológicas, e que vão influenciar a eficácia, a toxicidade e a posologia dos fármacos utilizados em crianças, pois o impacto dessas mudanças está assim intimamente relacionado, com as alterações na composição corporal e na função dos órgãos responsáveis pelo metabolismo e excreção (Anderson GD, 2010).

3. Farmacocinética e farmacodinâmica em pediatria

A população pediátrica, para além de ser fisiológica e psicologicamente diferente da população adulta, também é diferente na forma como processa (farmacocinética) e responde (farmacodinâmica) aos medicamentos, especialmente no primeiro ano de vida.

O termo farmacocinética, refere-se à forma como o organismo actua sobre o fármaco (CDER, 1998) e contempla a Absorção (A), Distribuição (D), Metabolismo (M) e Excreção (E). A farmacocinética é assim influenciada pelas alterações de desenvolvimento e crescimento. Estes efeitos são mais pronunciados durante os primeiros 6-12 meses de vida e tem sido referidos como “farmacocinética do desenvolvimento”(Zwart *et al.*, 2004).

No que se refere à absorção, e mais precisamente à absorção inalatória, a taxa de ventilação respiratória nas crianças é significativamente superior à dos adultos (40-50%) (Ginsberg et al.2004). Assim a exposição inalatória será superior em recém-nascidos e lactentes e normaliza só por volta dos 10 anos.

A distribuição dos fármacos pelo organismo ocorre nos diferentes tecidos a velocidade diferente, dependendo da sua capacidade para atravessar as membranas. A composição corporal é assim um dos factores que influencia o volume de distribuição dos fármacos e as suas diferenças ao longo das várias subpopulações pediátricas são extremamente importantes para a análise do comportamento farmacocinético. O facto de o recém-nascido apresentar um volume de água maior (Figura V), traduz-se num aumento do volume de distribuição para fármacos hidrossolúveis, o que determina a necessidade de uma maior dose inicial (Blaho et al. 1996). Pelo contrário, como o recém-nascido apresenta um menor compartimento adiposo, vai diminuir o volume de distribuição para fármacos lipossolúveis, que quando utilizados em recém-nascidos e lactentes, atravessam mais facilmente a barreira hematoencefálica, devido à sua imaturidade (DiPiro et al. 2005).

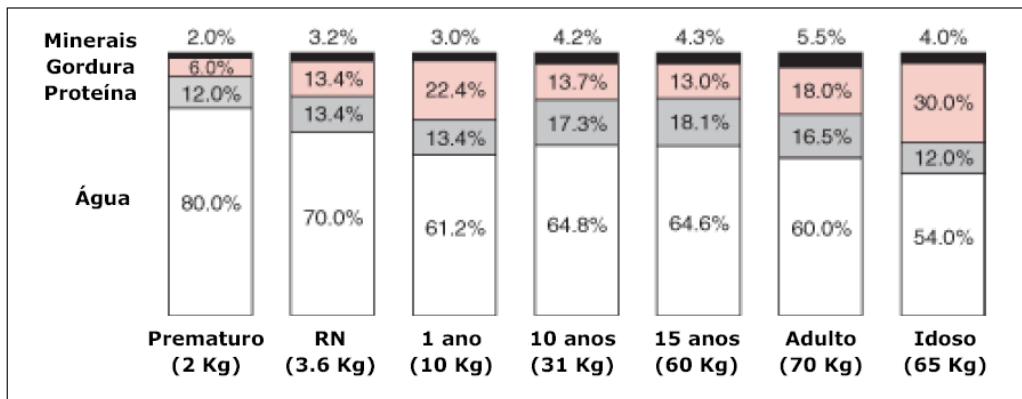


Figura V - Alterações na composição corporal em função da idade

(Adaptado de Puig, 1996)

O metabolismo é o processo químico através do qual o organismo altera um fármaco. O fígado, para além dos pulmões, rins e tracto gastrointestinal, é o principal local de metabolização (Blaho et al.1996). Na altura do nascimento a capacidade metabólica hepática é de apenas 50-70% da capacidade adulta, e só atinge valores mais elevados por volta dos 6 meses de idade. Os recém-nascidos apresentam assim dificuldades de metabolização, devido ao desenvolvimento parcial dos sistemas metabólicos enzimáticos e por essa razão muitos dos fármacos são metabolizados de

forma diferente em adultos e crianças (Kimble & Young 1992). As reacções de fase I (reacções de oxidação-redução) e as reacções de fase II (conjugação – particularmente glucoronoconjugação) encontram-se diminuídas no recém-nascido.

Devido a esta imaturidade metabólica e desenvolvimento de vias metabólicas alternativas na criança, podem ser formados metabolitos diferentes dos que são formados nos adultos. Estes metabolitos podem ser no entanto inactivos, activos (com aumento do efeito farmacológico, mesmo com concentrações baixas) ou tóxicos (facto que explica o aparecimento de reacções adversas apenas em determinadas idades).

O sistema renal desempenha um papel primordial na eliminação dos fármacos do organismo, quer na forma inalterada, quer na forma de metabolitos (activos ou inactivos). Ainda que no recém-nascido, o peso do rim relativamente à massa corporal, seja o dobro do observado no adulto, este órgão encontra-se anatómica e funcionalmente imaturo.

A taxa de filtração glomerular é mais baixa no recém-nascido e até atingir os valores do adulto entre os 6-12 meses de idade, não existe eficácia na secreção ou reabsorção tubular (Ginsberg et al. 2004). Pelas razões descritas, a excreção renal de fármacos encontra-se prolongada nas crianças, especialmente em recém-nascidos durante a primeira semana de vida (Conroy 2003, Kearns et al. 2003), pois quanto mais jovem e imaturo for o organismo, maior será a semi-vida plasmática dos fármacos e por conseguinte a sua acumulação, conduzir a toxicidade.

Numa perspectiva farmacodinâmica, as diferenças entre adultos e crianças estão relacionadas com as funções dos receptores. As funções dos receptores não estão ainda completamente desenvolvidas na população pediátrica e o efeito farmacológico esperado pode ser qualitativamente diferente do observado no adulto. Desta forma, a resposta inadequada a uma concentração farmacológica aparentemente eficaz pode ser devida à presença ou ausência de receptores, à ligação inadequada do medicamento ao receptor, à deficiente sinalização metabólica/celular após a interacção medicamento-receptor, ou à impossibilidade de resposta por parte de órgãos ou tecidos.

Pode concluir-se que as diferenças farmacodinâmicas entre adultos e crianças são mais complexas que as farmacocinéticas, pois são mais difíceis de antecipar (Bertz, 1997).

4. O desafio da pediatria - utilização “Off - Label ” e adaptação de doses

A designação de medicamento “não apropriado para crianças” envolve uma variedade de conceitos e definições, e cujas nomenclaturas por vezes se sobrepõem (Turner et al. 1998, Turner et al. 1999, Chalumeau et al. 2000, McIntyre et al. 2000, Gavrilov et al. 2000, Jong et al. 2001a).

O termo “não aprovado” (not approved) refere-se a medicamentos não autorizados ou contra-indicados em crianças, ou sem dosagem específica para pediatria (Gavrilov et al. 2000, McIntyre et al. 2000, Jong et al. 2001a).

O termo “não padronizado” (off-label) refere-se a medicamentos prescritos de forma diferente da preconizada na informação que acompanha o medicamento (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo), quer em relação à faixa etária, à dose/posologia, à via de administração ou à indicação terapêutica (Turner et al. 1997, Gavrilov et al. 2000, McIntyre et al. 2000, Jong et al. 2001a). Apesar de tudo isto, são inúmeras as referências, que demonstram uma elevada prevalência na utilização quer a nível hospitalar (unidades de internamento) quer a nível não hospitalar de medicamentos “não aprovados”, e de medicamentos “não padronizados” para crianças. (Turner et al. 1996, Turner et al. 1998, Conroy et al., 1999, Turner et al. 1999, Chalumeau et al. 2000, McIntyre et al. 2000, Jong et al. 2001a). O problema da utilização de medicamentos “não padronizados” para crianças é contudo mais grave que a utilização dos “não aprovados”, pois existe um maior risco de toxicidade medicamentosa aquando de uma utilização “não padronizada” (off-label) (Turner et al. 1999).

A utilização da maioria dos medicamentos em pediatria, não é assim baseada em resultados de farmacocinética e farmacodinâmica nas diferentes subpopulações pediátricas, mas sim no julgamento do profissional de saúde, que de um modo geral se baseia, na extrapolação das informações que levaram à aprovação do medicamento para uso em adultos. Este facto compromete assim o resultado da terapêutica e a sua segurança, pois são ignoradas na maioria dos casos as diferenças fisiológicas entre crianças e adultos (Bonati 1994, Rodriguez et al. 2001, Christensen et al. 1999).

A prática comum consiste em ajustar a dose de acordo com a altura, peso e superfície corporal da criança, fazendo com que, muitas das dosagens obtidas fiquem

fora das recomendações da Autorização de Introdução no Mercado (McIntyre et al. 2000).

Pode concluir-se deste modo, que a informação inadequada acerca de regimes posológicos, ou erros de cálculo que estejam envolvidos no ajuste da dose podem levar a um risco aumentado de reacções adversas (sobredosagem e toxicidade) ou ineficácia terapêutica (dose insuficiente). Assim, por mais cuidadosos e precisos que os cálculos sejam, terá sempre de ser tido em conta, o metabolismo da criança, pois este é diferente do adulto, afectando por conseguinte a actuação do medicamento e sua consequente resposta.

5. Excipientes em formulações farmacêuticas

O termo excipiente foi durante muito tempo utilizado para definir as substâncias que funcionavam como um meio para administrar determinado fármaco, ou seja um agente inerte, capaz de dar consistência ao fármaco (Pifferi G *et al.*, 2003). Hoje em dia, o termo excipiente deixou de ser visto apenas como um agente inerte capaz de dar forma a um fármaco, para passar a definir todos os constituintes de uma forma farmacêutica, exceptuando o princípio activo (Fabiano V *et al.*, 2011). Assim um excipiente, pode deste modo, ser qualquer matéria-prima que quando incluída numa determinada forma farmacêutica, se junte a esta e lhe sirva de veículo, lhe modifique as propriedades organolépticas ou possibilite a sua preparação ou estabilidade (Saúde Md, 2006). Os excipientes podem assim desempenhar diversas funções na formulação, apontando-se para a existência de cerca de 1300 excipientes utilizados na indústria farmacêutica e que podem ser classificados como aglutinantes, diluentes, lubrificantes, absorventes, corantes, aromatizantes, conservantes, solventes, entre outros (Gad SC, 2008).

É também importante conhecer o grupo populacional para o qual se destina o excipiente bem como a sua condição clínica (Crowley, 2007). Os excipientes devem desta forma, ser não-tóxicos e compatíveis com a formulação, para assim permanecerem estáveis durante toda a sua vida útil (Gad SC, 2008, Directiva, 2003).

De acordo com as *guidelines* europeias, todos os excipientes utilizados numa dada formulação devem ser listados no resumo das características do medicamento, sendo estas indicações igualmente aplicáveis em Portugal e regulamentadas no Decreto-Lei nº

176/2006 de 20 de Agosto (Saúde Md, 2006). No entanto, alguns excipientes não chegam a ser incluídos nos resumos das características do medicamento, quando presentes nas formulações em quantidades vestigiais.

5i. Segurança e toxicidade

Contrariamente aos princípios activos, muitos dos excipientes, foram ao longo dos tempos classificados como seguros e assim não sujeitos ao controlo regulamentar em termos das Boas Práticas de Fabrico (Crowley, 2007). Por outro lado, embora tenham sido, tradicionalmente, considerados inertes, hoje em dia, muitos deles estão associados com potenciais efeitos adversos. O aparecimento destes efeitos adversos pode dever-se, respectivamente, a uma sobredose ou pode estar relacionado com as características específicas de uma determinada população (Pifferi G *et al.*, 2003).

Os efeitos adversos relacionados com a população, envolvem assim casos de toxicidade dependentes da idade do utente e/ou da sua comorbilidade, bem como casos de reacções alérgicas (Ursino, 2011).

A exposição aos excipientes é outro dos pontos a ter em conta, pois é menos controlada que a dos princípios activos, na medida em que os doentes podem ser expostos a um mesmo excipiente, durante o mesmo intervalo de tempo, para condições clínicas diferentes e na maioria das vezes sobre formas e dosagens farmacêuticas diferentes (Steinberg *et al.*, 1996).

O modo de selecção de um excipiente, o controlo da sua qualidade, o seu modo de inclusão, a sua estabilidade e as características do seu desempenho são, portanto, critérios que merecem a mesma atenção que é dada aos princípios activos (Crowley, 2007).

5ii. Excipientes em pediatria

Muitos dos excipientes utilizados pela indústria farmacêutica, são submetidos a exaustivos estudos para os parâmetros toxicológicos na população adulta, mas muitas das vezes não o são nas diferentes subpopulações pediátricas (Weiner, 2000; Yochana, 2012).

Segundo as *guidelines* da *European Medicines Agency* (EMA) os excipientes usados em formulações destinadas à população pediátrica, devem ser seleccionados com especial atenção, e as diferenças entre as várias subpopulações tidas em consideração (EMA, 2007). Apesar das considerações básicas em relação ao uso de um excipiente serem semelhantes tanto para a população adulta, como para a população pediátrica, a inclusão de qualquer excipiente num produto de uso pediátrico exige considerações adicionais sobre a sua segurança (EMA, 2013). Os produtos destinados à população pediátrica devem assim ter a menor quantidade de excipientes possível, e quando utilizados ser seguros e não tóxicos (WHO, 2010).

O desenvolvimento de formulações pediátricas, constitui um desafio para a indústria farmacêutica, uma vez que os riscos da exposição a determinados excipientes, está na maioria das vezes relacionado com a idade e a maturação dos órgãos. Este grupo populacional, não é assim capaz de metabolizar ou eliminar determinadas substâncias, de forma semelhante aos adultos e os excipientes podem assim, permanecer no corpo humano durante um longo período de tempo e em alguns casos activar o sistema imunitário, levando à ocorrência de alergias ou reacções anafiláticas (Sagraves, 2007, Breitkreutz *et al.*, 2011). De acordo com as particularidades desta população é essencial ter em conta alguns factores durante a formulação de produtos para uso pediátrico, e em especial a escolha dos excipientes, uma vez que, devido às características desta população, a inclusão de um determinado excipiente pode aumentar o risco do aparecimento de reacções adversas não experimentadas pela população adulta (EMA, 2013). Assim o perfil de segurança do excipiente, a via de administração, a dose única e diária, a duração do tratamento, a aceitabilidade por parte das várias faixas etárias pediátricas, as potenciais alternativas e ainda o estatuto regulamentar no mercado devem ser tidos em conta aquando da escolha de um determinado excipiente (EMA, 2013).

As doses máximas toleradas para a maioria dos excipientes são assim determinadas através de testes realizados em animais e referem-se normalmente ao uso do excipiente na população adulta, não sendo, necessariamente aplicáveis à população pediátrica uma vez que, as crianças podem ter um consumo de excipientes mais elevado que os adultos (Ernest *et al.*, 2007; Weiner, 2000).

O facto de já terem ocorrido vários desastres, relacionados com a qualidade dos excipientes contribuiu assim para o aumento da consciencialização sobre a necessidade de melhor regular a indústria, no que diz respeito aos excipientes.

Actualmente o uso de novos excipientes em pediatria deve ser assim justificado através da realização de estudos pré-clínicos apropriados, mas a problemática reside nos excipientes já existentes, uma vez que muitos dos que são utilizados rotineiramente em fármacos destinados à população pediátrica têm sido associados a um elevado número de riscos toxicológicos e levantam problemas quanto à sua utilização em lactentes e crianças (Ernest *et al.*, 2007; EMA, 2013; Yochana, 2012; Pifferi *et al.*, 2003; Fabiano *et al.*, 2011; Ursino, 2011; WHO, 2011; Salunke *et al.*, 2012; Lass *et al.*, 2012; Napke *et al.*, 1984; Village, 1997; Walsh, 2012).

A Food and Drug Administration (FDA) declara que todos os efeitos tóxicos que ocorram nas diferentes subpopulações pediátricas e que resultem da presença de determinados excipientes numa formulação sejam devidamente mencionados (FDA, 1994). Por outro lado, é importante também que os profissionais de saúde, particularmente os que têm a responsabilidade de seleccionar e administrar medicação a esta população pediátrica, analisem a composição de todos os medicamentos a administrar, quer ao nível dos princípios activos, quer ao nível dos excipientes (Sagraves, 2007).

6. Formulações de cloreto de sódio a 0,9%

6i. Informações Gerais

Não se sabe ao certo quando surgiram as primeiras formulações de cloreto de sódio, mas acredita-se que foi durante a pandemia de cólera, ocorrida na Europa na metade do século XIX. Examinando-se o sangue dos pacientes de cólera, foi constatada uma perda de 28% do plasma e um sangue mais denso e escuro. Assim, para restaurar a densidade e a cor do sangue, houve a sugestão da aplicação intravenosa de uma solução aquosa de sais oxigenados em quantidades tal qual a velocidade de recuperação dos pacientes (Awad *et al.*, 2008). Depois deste acontecimento, dezenas de formulações foram criadas por diferentes pesquisadores, até que em 1896 surgiu uma solução similar à formulação de cloreto de sódio a 0,9%. Desde então a solução a 0,9% é utilizada até aos dias de hoje, mesmo tendo em 1932 sido criada uma outra solução, denominada de solução de Hartmann (Awad *et al.*, 2008).

O soro fisiológico é uma solução isotónica na qual o soluto é o cloreto de sódio, cuja fórmula química é NaCl e que não é mais do que o sal de uso alimentar, e o solvente a água destilada. Actualmente a concentração mais utilizada é a de 0,9% em massa, o que significa que em 100 gramas de água destilada se encontram dissolvidos 0,9 gramas do cloreto de sódio (Galacho, C).

No que se refere às indicações farmacêuticas, o soro fisiológico possui um amplo campo de utilização e não se limita apenas à reposição de iões de sódio e cloro em casos de desidratação. Para além da reposição hidroelectrolítica é utilizado também para o alívio sintomático da congestão nasal, limpeza/irrigação de feridas operatórias e expostas (queimaduras e úlceras), limpeza de lentes de contacto e nebulização. O soro fisiológico pode ainda ser utilizado para fins oftálmicos, no entanto quando destinado a este fim deve ser estéril (Galacho, C). Apesar deste vasto campo de utilização, há a considerar por outro lado a possibilidade de estarem incluídos na composição do soro fisiológico outros excipientes, para além da água e do cloreto de sódio. Devem assim existir precauções redobradas principalmente aquando da sua utilização em oftalmologia, dando-se assim preferência ao uso de apresentações acondicionadas em doses individuais e devidamente esterilizadas (INFARMED, 2006)

Pode assim concluir-se que as formulações de cloreto de sódio a 0,9% se tornaram formulações de uso corrente no nosso dia-a-dia, dado que são de venda livre em farmácias e supermercados (Galacho, C).

6ii. Utilização de conservantes

Como referido anteriormente, as formulações de cloreto de sódio a 0,9%, apresentam na sua composição para além do cloreto de sódio e da água outros excipientes.

Os conservantes, são na grande maioria os mais utilizados, pois como o próprio nome indica, têm a finalidade de conservar, prevenir ou inibir os estragos causados por fungos, bactérias e outros microorganismos. Estes constituintes são assim necessários, para que a integridade do medicamento ou do dispositivo médico se mantenha,

independente da forma farmacêutica ou da concentração utilizada (Silva A., 2008). Os conservantes devem respeitar quatro regras básicas e fundamentais e que passam por:

- não interagir com o princípio activo;
- ter enérgica acção antimicrobiana;
- não alterar o gosto, cor e sabor da formulação;
- não provocar reacções de hipersensibilidade.

No que se refere à utilização de conservantes nas formulações de cloreto de sódio a 0,9%, o grupo predominante é o dos sais de amónio quaternário, sendo o cloreto de benzalcónio, o que apresenta maior expressão de utilização, mesmo que muitas das vezes não seja devidamente referenciado (Bernstein, 2000; Graf P., 2001).

6iii. Utilização na população pediátrica

Segundo vários médicos e otorrinolaringologistas, o uso de soro fisiológico principalmente para limpeza da cavidade nasal é algo que por rotina e principalmente em idade pediátrica é feito quase diariamente. Manter o nariz limpo e hidratado é uma medida fundamental, principalmente no Outono e Inverno por conta do frio e do ar mais seco. Assim vários pais recorrem ao uso de soro fisiológico para hidratar a zona nasal. Contudo, a utilização de soluções de cloreto de sódio, muitas das vezes não apropriadas para a faixa etária em questão leva ao aparecimento de reacções adversas e que por vezes são graves. Por conseguinte, a utilização de formulações de soro fisiológico com conservantes é assim muitas vezes o ponto fulcral do aparecimento destas reacções adversas (Silva, A, 2008).

O que fazer então para prevenir estas lesões e desconfortos?

A solução passa pela utilização de formulações de soro fisiológico livre de conservantes e no caso de o soro fisiológico se apresentar sobre a forma de spray, este deve possuir jactos nebulizadores próprios para a idade. Assim, tais soros são ideais pois não agredem a mucosa nasal nem causam secura.

No que ao uso oftálmico diz respeito, a questão torna-se muito semelhante à utilização do soro fisiológico para limpeza nasal. Contudo neste caso e para além de existir atenção quanto à utilização de formulações sem conservantes, deve também

ser tida em conta a esterilidade do preparado, preferindo assim o uso de soro fisiológico acondicionado em recipientes unidoses em detrimento do acondicionado em recipiente único (INFARMED, 2006). Apesar do soro fisiológico não necessitar de receita médica e poder ser adquirido em qualquer local (farmácia ou hipermercado) deve ser considerado um “medicamento” e usado somente quando necessário e tendo em atenção para que fim se destina (Galacho C).

7. Cloreto de benzalcónio

7i. Informações gerais

Descrição

O cloreto de benzalcónio ou também conhecido por BKC é uma mistura de cloretos de alquil benzil dimetil amónio de fórmula geral $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R] Cl$ (Figura VI), onde R representa uma mistura de alquilos, que começam em $n-C_8H_{17}$ e se estendem a $n-C_{12}H_{25}$, $n-C_{14}H_{29}$ e $n-C_{16}H_{33}$ (Rowe *et al.*, 2009).

Apresenta-se como um pó branco – amarelado ou branco amorfo. É higroscópico, tem um odor aromático leve e gosto muito amargo.

O seu ponto de fusão ocorre $\approx 40^\circ C$ e a sua densidade é $\approx 0,98 \text{ g/cm}^3$ aos $20^\circ C$.

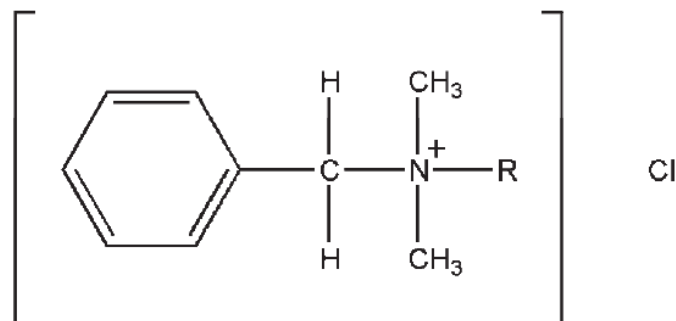


Figura VI - Fórmula estrutural do cloreto de benzalcónio

(Adaptado de Rowe *et al.* 2009)

Categoria funcional

O cloreto de benzalcónio é um composto que se apresenta como conservante, anti-séptico, desinfectante e agente solubilizante.

Método de fabrico

O cloreto de benzalcónio é formado pela reacção de uma solução de n-alquil n-metil benzamina com cloreto de metilo num solvente orgânico adequado, para precipitar o composto quaternário (Rowe *et al.*, 2009).

Estabilidade e condições de armazenamento

O cloreto de benzalcónio é higroscópico e pode ser afectado pela luz, ar e metais. Assim o material a granel deve ser armazenado num local fresco e seco, à temperatura ambiente e protegido da luz. O recipiente de armazenamento deve estar hermeticamente fechado, e não permitir que o produto entre em contacto com metais (Rowe *et al.*, 2009).

Incompatibilidades

O cloreto de benzalcónio é incompatível com alumínio, algodão, fluoresceína, peróxido de hidrogénio, iodetos, lanolina, nitratos, sais de prata, tartaratos, óxido de zinco, sulfato de zinco, algumas misturas de borracha e misturas de plástico (Rowe *et al.*, 2009).

Propriedades típicas

A actividade antimicrobiana de soluções de cloreto de benzalcónio é activa contra uma ampla gama de bactérias, fungos e leveduras e está intimamente relacionada com o grupo alquil e ocorre entre valores de pH 4-10. A actividade é mais acentuada contra bactérias gram-positivas do que contra bactérias gram-negativas, sendo mínima contra esporos bacterianos e bactérias ácido-resistentes. É ineficaz contra algumas cepas de *Pseudomonas Aeruginosa*, no entanto em combinação com o edetato dissódico (0,01-0,1% w/v), álcool benzílico, fenil etanol ou fenil propanol, a actividade contra a *Pseudomonas Aeruginosa* é aumentada (Richards *et al.*, 1973; Rowe *et al.*, 2009). A actividade antimicrobiana pode também ser aumentada pela adição de fenilmercúrio, clorohexidina, cetrimida e m-cresol (Hugbo, 1976; Mc Carthy *et al.*, 1987). Para além

da actividade antimicrobiana contra bactérias, o cloreto de benzalcónio é também activo contra vírus, incluindo o vírus da SIDA (Chermann *et al.*, 1987).

Quanto à solubilidade o cloreto de benzalcónio é praticamente insolúvel em éter, muito solúvel em acetona, etanol, metanol, propanol e água. As soluções aquosas de cloreto de benzalcónio quando agitadas formam uma espuma, pois possuem propriedades detergentes.

Precauções de manuseamento

O cloreto de benzalcónio é irritante da pele e dos olhos e uma exposição repetida pode causar hipersensibilidade. Deste modo, soluções concentradas de cloreto de benzalcónio quando derramadas acidentalmente sobre a pele podem causar lesões corrosivas e que podem chegar a necrose profunda e cicatrizes. A área afectada deve assim ser imediatamente lavada com água e sabão, e quando manuseado este composto, devem ser usadas luvas, óculos e vestuário de protecção adequado

7ii. Utilização em produtos farmacêuticos e reacções adversas

Quando se reflecte acerca do desenvolvimento de medicamentos ou dispositivos médicos para utilização em pediatria, uma das questões que se levanta é a da dosagem adequada em relação à idade. Contudo, na maioria das vezes esta preocupação passa apenas por avaliar os princípios activos, e não os excipientes utilizados. Embora os excipientes devam ser farmacologicamente inactivos, eles podem também causar efeitos adversos, particularmente quando utilizados em formulações pediátricas. Assim deve ser tido em conta que a fisiologia dos recém-nascidos e dos lactentes é consideravelmente diferente da dos adultos e estes podem não ser capazes de metabolizar ou eliminar um produto farmacêutico da mesma maneira que um adulto (Swarbrick *et al.*, 2002).

Varias orientações da União Europeia e da Food and Drug Administration (FDA) relativas ao uso de excipientes foram publicadas e devem ser consultadas e levadas em consideração aquando da escolha dos excipientes a introduzir nas formulações pediátricas e nas formulações desenvolvidas para adultos, uma vez que estas podem vir a ter também aplicação na prática pediátrica (Rowe *et al.*, 2009).

O cloreto de benzalcónio é um dos exemplos de excipientes que requer alguma atenção aquando do seu uso em formulações farmacêuticas. Contudo, os poucos estudos existentes, não deixam que alguns autores o descrevam como um excipiente causador de graves reacções adversas aquando da sua utilização, tanto em pediatria como em formulações para adultos.

A ototoxicidade pode ocorrer na orelha, quando o cloreto de benzalcónio é aplicado. No entanto um contacto prolongado com a pele pode causar irritação e hipersensibilidade (Smolinske, 1992; Honigman, 1975). O cloreto de benzalcónio é também conhecido por causar broncoespasmo em alguns asmáticos, quando utilizado em soluções de nebulização (Miszkiel *et al.*, 1988; Worthington, 1989; Boucher *et al.*, 1992). No que se refere à sua utilização em oftalmologia o cloreto de benzalcónio, não é adequado para utilização como um conservante em soluções que tenham como finalidade o armazenamento ou lavagem de lentes de contacto, pois este pode ligar-se às lentes e mais tarde produzir toxicidade ocular (Gasset, 1977). Soluções de concentração superior a 0,03% de concentração que entrem no olho requerem atenção médica imediata (Rowe *et al.*, 2009). Irritação local da garganta, do esófago, do estômago e do intestino podem ocorrer após contacto com soluções de concentração superior a 0,1%.

A dose oral fatal do cloreto de benzalcónio em humanos é estimada entre 1-3 gramas. Os efeitos adversos a seguir à ingestão oral incluem vômitos, colapso e coma, sendo que doses tóxicas levam à paralisia dos músculos respiratórios, dispneia e cianose (Rowe *et al.*, 2009).

7iii. Estudos experimentais e clínicos, de formulações com cloreto de benzalcónio

Os estudos e investigações que ao longo das últimas décadas, têm sido realizados com o intuito de perceber quais os efeitos tóxicos do cloreto de benzalcónio, têm referido reacções adversas locais e sistémicas, envolvendo olhos, ouvidos e pulmões. O cloreto de benzalcónio tem sido referido como um dos agentes etiológicos mais frequente da dermatite palpebral alérgica e também como agente ototóxico (Adelmir, 2008; Xue *et al.*, 2004).

Com o objectivo de avaliar o efeito tóxico do cloreto de benzalcónio, sobre a mucosa nasal, vários foram os investigadores, que levaram a cabo estudos, analisando assim a histomorfologia, actividade mucociliar e manifestações clínicas em animais e humanos (Tabela II).

Tabela II – Estudos histomorfológicos em tecido respiratório com cloreto de benzalcónio (CBZ).

Artigos	Variáveis analisadas			
	Tipo de estudo	Amostra	Drogas utilizadas	Presença de lesão histomorfológica
Lebe et al, 2004	“ <i>in vitro</i> ”, animais	Fragmentos de mucosa nasal de 56 ratos	NaCl 0,9% CBZ 0,01% Sorbato de potássio	Não Sim Não
Riechelmann et al, 2004	“ <i>in vitro</i> ”, humanos	Células do epitélio brônquico humano	CBZ Sorbato de potássio Metil metassulfonato	Sim Não Não
Cureo et al, 2002	“ <i>in vitro</i> ”, animais	Fragmentos de mucosa nasal de 28 coelhos	NaCl 0,9% CBZ 0,001%	Não Sim
Berg et al, 1994	“ <i>in vitro</i> ”, humanos	Fragmentos de adenóide humana	Oximetazolina + CBZ (spray) Oximetazolina sem CBZ (gotas) Xilometazolina+ CBZ CBZ 0,1%	Sim Não Sim Sim
Berg et al, 1995	“ <i>in vitro</i> ”, humanos	Fragmentos de adenóide humana	NaCl 0,9% Oximetazolina + CBZ	Não Sim

Lebe *et al.* em 2004 estudaram por intermédio de microscopia electrónica, 56 ratos albinos e observaram alterações histológicas na mucosa nasal. Os fragmentos extraídos da mucosa nasal foram expostos a diferentes soluções: cloreto de sódio 0,9% por quatro semanas, cloreto de benzalcónio 0,01% por uma ou quatro semanas, e sorbato de potássio. A microscopia revelou prejuízo ciliar e aumento das estruturas vasculares. A intensidade dos danos nos tecidos expostos foi directamente proporcional ao tempo de exposição.

Cureo *et al.* em 2002 analisaram por meio de microscopia electrónica, fragmentos da cavidade nasal de 28 coelhos, tratados com 0,001% de solução de cloreto de benzalcónio ou solução salina a 0,9% durante 14 e 28 dias. Em todas as amostras tratadas com cloreto de benzalcónio foram encontrados danos celulares, indicadores de lesão celular irreversível e alterações histopatológicas sugestivas de metaplasia celular do epitélio mucociliar. Em contrapartida as amostras tratadas com solução salina mantiveram o seu epitélio ciliar preservado.

Em 1994 e 1995, Berg *et al.*, investigaram em dois diferentes estudos, os efeitos do cloreto de benzalcónio *in vitro*. No estudo desenvolvido em 1994, avaliaram os efeitos do cloreto de benzalcónio e de descongestionantes sobre a mucosa nasal respiratória. Foram analisadas 48 amostras de tecido adenoidiano, tratadas com quatro diferentes tipos de fármacos: a) spray de oximetazolina com cloreto de benzalcónio como conservante; b) oximetazolina em gotas; c) xilometazolina com cloreto de benzalcónio como conservante; e d) Cloreto de sódio com cloreto de benzalcónio a 0,1%. Em todos os grupos que utilizaram o cloreto de benzalcónio, foram identificadas diferentes alterações morfológicas, tais como perda da aparência translúcida do citoplasma, enegrecimento e irregularidade dos bordos das células epiteliais, perda dos cílios ao longo do tempo, diminuição das células viáveis, perda da continuidade celular e da actividade microciliar com perda de organelos.

No estudo, publicado em 1995, foi avaliado o uso de spray nasal de oximetazolina com cloreto de benzalcónio 0,15mg/ml, durante 14 dias. Alterações histomorfológicas tais como perda da continuidade celular nas amostras de epitélio nasal e defeitos na membrana, foram identificadas pelos métodos de microscopia óptica e electrónica. O grupo tratado com oximetazolina 0,3% durante dez minutos, e o grupo controle não apresentaram alterações.

Noutro estudo, levado a cabo por Riechelmann em 2004, foram estudados os efeitos genotóxicos e citotóxicos causados pela exposição de células do epitélio brônquico humano ao cloreto de benzalcónio, por duas horas, em concentrações de 0,002% a 0,05%. As amostras tratadas com cloreto de benzalcónio mostraram um rápido aumento da inviabilidade celular à medida que a concentração de cloreto de benzalcónio ia aumentando e os efeitos citotóxicos decresceram abruptamente quando as amostras foram expostas a concentrações reduzidas. As alterações do DNA acentuaram-se de forma dose-dependente.

As amostras expostas ao sorbato de potássio e metil metassulfonato não apresentaram alterações celulares significativas.

No que se refere à interferência do cloreto de benzalcónio sobre o transporte mucociliar, alguns dos estudos que avaliaram essa interferência encontram-se descritos na Tabela III.

Tabela III – Actividade mucociliar em diferentes concentrações de cloreto de benzalcónio.

Artigos	Variáveis analisadas			
	Tipo de estudo	Drogas utilizadas	Método de análise	Alteração mucociliar
Rizzo et al, 2006	" <i>in vivo</i> ", humanos	Solução salina + CBZ	Cintilografia	Sim
Riechelmann et al, 2004	" <i>in vitro</i> ", humanos	Diferentes concentrações de CBZ	Microfotoscilómetro	Sim
Batts et al, 1989	" <i>in vitro</i> ", animais	CBZ	Microscopia	Sim
Batts et al, 1990	" <i>in vitro</i> ", animais	CBZ (0,01%) CBZ (0,01%)	Micro – reometro (velocidade do fluxo) Microscopia (batimentos ciliares)	Sim

No estudo de 1990 Batts *et al.*, utilizaram tecido embrionário de traqueia de cinco frangos. Cada fragmento de tecido foi dividido em quatro partes para avaliação da frequência dos batimentos ciliares e seis porções de muco glicoproteico para verificação da velocidade do fluxo mucociliar por meio de micro-reómetro magnético. Os fragmentos de tecido e o muco glicoproteico foram tratados para além de outros conservantes com uma solução de cloreto de benzalcónio a 0,01%. O cloreto de benzalcónio, promoveu assim efeitos tóxicos nos fragmentos traqueais, com redução do número ou ausência de cílios.

Riechelmann *et al.* em 2004 analisaram a frequência dos batimentos ciliares através de um microfotoscilómetro, utilizando o epitélio da mucosa respiratória de 15 pessoas saudáveis. As amostras de epitélios foram divididas em três grupos e submetidas a solução controle ou a soluções de concentrações de cloreto de benzalcónio a 0,01% e 0,025%, respectivamente. Foi observado um pronunciado efeito cílio tóxico dose - dependente com o cloreto de benzalcónio, sendo que os fragmentos epiteliais expostos às concentrações mais elevadas do conservante apresentaram redução mais pronunciada dos batimentos ciliares.

Num estudo mais recente, desenvolvido por Rizzo *et al.* em 2006, foram investigados os efeitos do cloreto de benzalcónio numa concentração de 0,01% em solução salina sobre a *clearance* mucociliar nasal (CMN) de indivíduos saudáveis. Quarenta e três voluntários foram submetidos ao uso de solução salina a 0,9%, isolada ou associada ao cloreto de benzalcónio a 0,01%, três vezes ao dia, durante dois períodos

de três semanas. Um intervalo de três semanas entre os períodos de tratamento foi adotado e em seguida, a determinação do CMN foi repetida ao final de cada um dos três períodos através de γ -cintilografia com estrôncio marcado com tecnécio^{99m}. Este método radioisótopo foi escolhido pelos autores, por ser considerado, o mais fisiológico e confiável para medida do CMN em humanos. Como conclusões, os autores verificaram que não existiram diferenças de clearance quando comparados os valores obtidos após o uso da solução salina sem conservante, no entanto após o uso da solução salina associada ao cloreto de benzalcônio, a velocidade do CMN foi significativamente prejudicada, com uma diferença de 1,23 mm/min entre os períodos de tratamento, em relação ao período basal e de utilização da solução salina isolada.

A tabela IV resume as manifestações clínicas relevantes, relacionadas com o uso do cloreto de benzalcônio. Lebe *et al.* avaliaram os sintomas clínicos após a administração do cloreto de benzalcônio, no mesmo trabalho experimental que também estudou as alterações histomorfológicas.

Os 56 ratos do estudo experimental, foram divididos em cinco grupos, um grupo controle e os demais grupos sob tratamento com cloreto de benzalcônio em diferentes concentrações. Ao segundo dia após a administração, foram observados episódios de espirros e gotejamento nasal em todos os grupos, excepto no grupo controle. Todos os animais tratados por mais de quatro semanas com cloreto de benzalcônio desenvolveram, a partir do sexto dia, hiperémia da região nasal e tenderam a arranhar o nariz com as patas. Um número menor de ratos ainda desenvolveu uma respiração nasal ruidosa.

Tabela IV – Manifestações clínicas associadas ao uso de cloreto de benzalcônio.

Artigos	Variáveis analisadas		
	Tipo de estudo	Drogas utilizadas	Alteração clínica
Lebe et al, 2004	“ <i>in vivo</i> ”, animais	CBZ	Sim. Efeitos imediatos: ataques de espirros e gotejamento nasal. Efeitos crônicos: hiperemia, prurido da região nasal e respiração nasal ruidosa.
Riechelmann et al, 2004	“ <i>in vivo</i> ”, humanos	CBZ 0,05%	Sim. Obstrução e hipersecreção nasal, sensação de queimor e irritação local

Diferentes efeitos tóxicos do cloreto de benzalcônio sobre a mucosa nasal foram demonstrados *in vivo* e *in vitro*. A toxicidade foi observada mesmo em concentrações

abaixo das encontradas em preparados comerciais e em uso por curto período de tempo. Segundo alguns estudos, o cloreto de benzalcónio, pode causar alterações histomorfológicas, no transporte mucociliar e na função imune, e é possível que haja repercussões clínicas que possam trazer prejuízo para os pacientes.

Para além dos estudos experimentais *in vivo* e *in vitro*, existem também casos clínicos descritos na literatura, que envolvem o cloreto de benzalcónio como excipiente. Um dos casos descritos é o de uma mulher caucasiana que após usar bilateralmente umas gotas oftalmológicas para a secura ocular que continham cloreto de benzalcónio, se apresenta 20 minutos após a sua utilização com sintomas de dificuldade respiratória e vermelhidão nos olhos (Anderson D. *et al.*, 2009).

Na literatura, foi descrito também um outro caso clínico, que envolveu uma mulher de 46 anos e que segundo os investigadores responsáveis se tornou como o primeiro caso descrito na literatura de uma reacção alérgica imediata (tipo I) a gotas nasais que continham cloreto de benzalcónio (Mezger *et al.*, 2012). Assim numerosos casos de reacções alérgicas a este composto têm sido relatados, aquando da sua presença em sprays, colírios e gotas nasais e otológicas (Kim *et al.*, 2004; Anderson D. *et al.*, 2009; Fraki, *et al.*, 1985).

8. Introdução e comercialização no mercado europeu de formulações de cloreto de sódio 0,9%

As soluções de irrigação, e as soluções com a finalidade de lavagem mecânica ou oftálmica à base de cloreto de sódio a 0,9%, ou mais vulgarmente denominadas por soro fisiológico, são consideradas um dispositivo médico e classificadas na classe de menor risco (classe I), considerando que a invasibilidade de um orifício natural do corpo e por conseguinte a duração de contacto é inferior a 60 minutos (contacto temporário). Assim devem obedecer a algumas normas impostas pelas directivas e decretos-lei tanto a nível europeu como nacional.

A filosofia legislativa em que assentam os dispositivos médicos, difere significativamente daquela que regulamenta os medicamentos, não se aplicando para estes a emissão de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), mas apenas uma declaração CE de conformidade, que mais não é do que um sistema completo de

garantia da qualidade (CE, 1993). Assim a colocação no mercado europeu de um dispositivo médico, deve respeitar os requisitos previstos na Directiva 93/42/CE, transposta para a directiva 2007/47/CE e para o direito nacional através do Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho, Decreto-Lei nº 76/2006, de 27 de Março e Decreto-Lei nº 30/2003, de 14 de Fevereiro.

No que ao fabricante diz respeito, este antes de colocar o respectivo dispositivo médico no mercado, deverá sujeitá-lo a um processo de avaliação de conformidade, com vista a aposição da marcação CE (CE, 1993; CE, 2007; Saúde Md., 2009). Na avaliação da conformidade do dispositivo médico, participa para além do fabricante também uma entidade avaliadora externa e independente, designada organismo notificado. A esta autoridade cabe tomar as medidas que achar necessárias, para garantir que os dispositivos médicos existentes no mercado, respeitam os requisitos de segurança e qualidade para a saúde pública. Como prova da avaliação e da conformidade com a legislação, em todos os dispositivos exceptuando os feitos por medida, é aposta a marcação CE (Figura VII) acompanhada de 4 dígitos, que representam o código de identificação da entidade de avaliação. A marcação CE, deve ser aposta pelo fabricante de modo visível, legível e indelével no dispositivo médico, na sua embalagem esterilizada, instruções de utilização e embalagem comercial se praticável (Saúde Md., 2003; Saúde Md., 2006; Saúde Md., 2009).

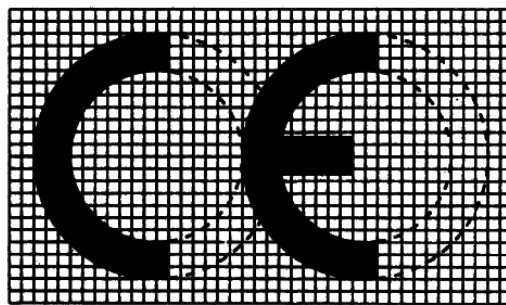


Figura VII - Marcação CE de conformidade

(Adaptado de: Saúde Md., 2006)

No que ao soro fisiológico para aplicação oftálmica diz respeito, este necessita de ser estéril, considerando a vulnerabilidade deste órgão. Assim na rotulagem do soro fisiológico com a finalidade de utilização oftálmica, deve existir a indicação de que este foi sujeito a esterilização, pois com alguma frequência existe uma utilização indevida de

soro fisiológico não estéril para uso oftálmico, nomeadamente para limpeza de lentes de contacto (INFARMED, 2006).

Quanto a informação mais específica e detalhada em relação aos dispositivos médicos, o RCM, utilizado para os medicamentos é outro dos documentos que não se aplica aos dispositivos médicos, estando estes tal como estabelecido no Anexo I do Decreto-Lei 145/2009, de 17 de Junho, apenas sujeitos a apresentarem rotulagem e instruções de utilização, onde constem as informações necessárias para a correcta utilização com segurança do respectivo dispositivo médico. Assim e no que à rotulagem e às instruções de utilização diz respeito, e segundo o Decreto-Lei 76/2006, de 27 de Março estas devem ser redigidas obrigatoriamente em língua portuguesa, independentemente de se destinarem ou não a uma utilização profissional e de se apresentarem redigidas noutras línguas (Saúde Md., 2003; Saúde Md., 2006).

Todos os dispositivos médicos devem ser acompanhados de um folheto de instruções, sem prejuízo de não ser incluído para os dispositivos médicos da classe I (da qual o soro fisiológico faz parte), desde que a respectiva segurança de utilização esteja garantida sem ele (Saúde Md., 2009).

Quanto à disponibilização de informação acerca da composição do produto, não é obrigatório a disponibilização dessa informação. Assim cabe ao INFARMED, como autoridade competente nacional para os dispositivos médicos, informar tanto os fabricantes como os consumidores, acerca da utilização de conservantes como o cloreto de benzalcónio nas preparações de soro fisiológico.

O cloreto de benzalcónio é um excipiente utilizado como conservante, a fim de impedir o desenvolvimento de microorganismos durante o período de conservação e emprego da preparação, no entanto alguns trabalhos científicos indicam que este pode contribuir para o aparecimento de rinite medicamentosa, caracterizada por tumefacção e congestão nasal, após exposição repetida.

O INFARMED, esclarece que face ao exposto acima, os dispositivos médicos que possuam cloreto de benzalcónio como conservante na sua composição, deverão incluir na rotulagem essa mesma indicação, bem como a concentração utilizada e a menção “ O uso prolongado pode provocar tumefacção e congestão nasal persistente, contacte o seu médico”. No caso de existirem instruções de utilização, deverá constar a

mesma menção, mas de uma forma mais específica “ o conservante (cloreto de benzalcónio) que faz parte da composição do dispositivo xxxxx pode provocar tumefacção da mucosa nasal, especialmente em situações de utilização a longo prazo. Se suspeitar desta reacção, deverá contactar o seu médico”. Durante o desenvolvimento das preparações cuja fórmula inclua um conservante antimicrobiano deverá para além de indicado no folheto de instruções e/ou rotulagem ser, efectuado o respectivo ensaio de eficácia desse conservante, de acordo com o descrito na Farmacopeia Portuguesa em vigor (INFARMED, 2008).

É concluído assim que o INFARMED, como autoridade competente deve alertar os profissionais de saúde e os consumidores para a necessidade de lerem com atenção a rotulagem e/ou outras informações que sejam cedidas pelo fabricante, a fim de existir uma escolha o mais informada e consciente possível.

CAPÍTULO II – Metodologia

A concretização dos objectivos que se propôs atingir, foi conseguida primeiramente através da revisão bibliográfica das fontes de informação relevantes para o tema da dissertação e seguidamente pela análise dos produtos seleccionados.

A pesquisa bibliográfica que decorreu entre Outubro de 2013 e Janeiro de 2014, utilizou diferentes motores de busca entre eles, a “PubMed” e a “Science Direct”. A pesquisa nestes motores de busca foi efectuada mediante a utilização de palavras ou expressões chave como, “excipients”, “children”, “pediatric”, “nose drops”, “toxicity”, “benzalkonium chloride”, “nasal solutions”, “ophthalmic solutions” entre outras. Para além da pesquisa nestes motores de busca, foi efectuada também uma recolha, análise e interpretação de dados de literatura científica e documentos regulamentares.

Foi desenvolvido um estudo descritivo, com a finalidade de analisar e estudar as formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica, dispensadas/vendidas nos espaços dirigidos de saúde (farmácias e parafarmácias) e espaços indiferenciados de consumo (hipermercados) no que diz respeito ao conservante presente na formulação bem como à sua concentração.

O objecto alvo deste projecto é constituído assim pelo universo das formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica licenciadas para venda em todas as farmácias, parafarmácias e hipermercados existentes em Portugal. Como será quase impossível inquirir todos estes estabelecimentos e por conseguinte analisar todos os produtos vendidos nos estabelecimentos servidos pela população, dispondo apenas de aproximadamente 6 meses, o objecto de estudo passou a ser constituído apenas pelas farmácias, parafarmácias e hipermercados sediados no concelho da Guarda e no concelho da Covilhã.

A partir do site oficial do INFARMED, procurou-se a distribuição das farmácias nos dois respectivos concelhos, tendo sido identificadas 31 farmácias de oficina. A estratégia inicial consistiu em contactar estas farmácias, a fim de averiguar quais as formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica que disponham para venda nas suas instalações. Após a análise dos dados recolhidos, o objecto de estudo passou a ser de apenas 20 farmácias, devido ao facto de muitas delas apresentarem para venda os mesmos produtos. As 20 farmácias foram seleccionadas mediante o critério de

possuírem pelo menos um produto diferente de todas as outras, e caso mais que uma apresentasse o mesmo produto, foram seleccionadas por conveniência analisando a proximidade entre as mesmas, ainda que houvesse o cuidado de envolver farmácias em ambiente rural e urbano.

As parafarmácias e hipermercados, foram seleccionadas mediante os mesmos critérios que foram utilizados para as farmácias, tendo sido também inicialmente contactados todos os estabelecimentos. Quanto aos hipermercados, como na sua maioria possuem lojas em ambos os concelhos, foram seleccionados mediante conveniência de proximidade pois possuem os mesmos produtos para venda quer nas lojas localizadas na zona da Covilhã como nas lojas localizadas na zona da Guarda.

O objecto de estudo passou a ser então de 20 farmácias, 5 parafarmácias e 6 hipermercados, perfazendo assim uma amostra total de 34 formulações de cloreto de sódio para análise e avaliação. Esta amostra total de 34 formulações, resultou da aplicação de dois critérios de inclusão e que passam por considerar formulações iguais, mas com modo de apresentação diferente como duas apresentações distintas (por exemplo soro fisiológico Holon Basic e soro fisiológico Holon Basic doses individuais, consideradas como duas apresentações distintas), mas considerar apenas como uma única apresentação, as formulações que tiverem o mesmo modo de apresentação, mas volume diferente (por exemplo soro fisiológico Plural 30 ml e soro fisiológico Plural 100 ml, consideradas uma única apresentação), na medida em que na rotulagem a única informação diferente é a da indicação do volume de apresentação.

Quanto às variáveis em estudo, serão tomadas como variáveis independentes os fornecedores enquanto redes de distribuição dirigidas aos espaços previamente definidos e como variáveis dependentes os espaços dirigidos de saúde (farmácias e parafarmácias) e espaços indiferenciados de consumo (hipermercados).

Como método de recolha de informação, foi efectuado um estudo e levantamento prévio das variáveis que costumam interferir na avaliação da conformidade de um dispositivo médico, e elaborada uma check-list de avaliação do produto. Esta check-list apresenta na sua grande maioria questões fechadas e que passam por avaliar a informação constante no rótulo e no folheto de instruções do produto (Anexo I).

A recolha de informação, ou seja a aplicação desta check-list foi realizada nos locais previamente seleccionados entre Janeiro de 2014 e Março de 2014.

O tratamento estatístico dos dados provenientes da avaliação individual de cada produto, será realizado utilizando o programa estatístico R Studio e o Microsoft Office Excel.

CAPÍTULO III – Resultados

O objectivo primordial deste estudo passa por avaliar as formulações de cloreto de sódio 0,9%, quanto à utilização na sua composição de conservantes e tal foi possível através da utilização de um check-list de avaliação do produto. Assim é espectável que independentemente da origem dos dispositivos médicos, estes ofereçam iguais níveis de qualidade, segurança e desempenho, a fim de garantirem a protecção da saúde pública.

Os resultados desta investigação, reflectem assim a realidade dos dispositivos médicos vendidos em espaços dirigidos de saúde (farmácias e parafarmácias), e em espaços indiferenciados de consumo (hipermercados). Contudo os resultados apresentados, devem ir o máximo possível ao encontro do que é legalmente exigido para uma dada apresentação, a fim destas formulações farmacêuticas se apresentarem legalmente conformes para comercialização.

A amostra, tal como ilustra o Gráfico I, é constituída por 34 apresentações comerciais, sendo que 24 apresentações (71%), são vendidas e/ou dispensadas em espaços dirigidos de saúde (farmácias e parafarmácias) e 10 apresentações (29%), são vendidas em espaços indiferenciados de consumo (hipermercados).

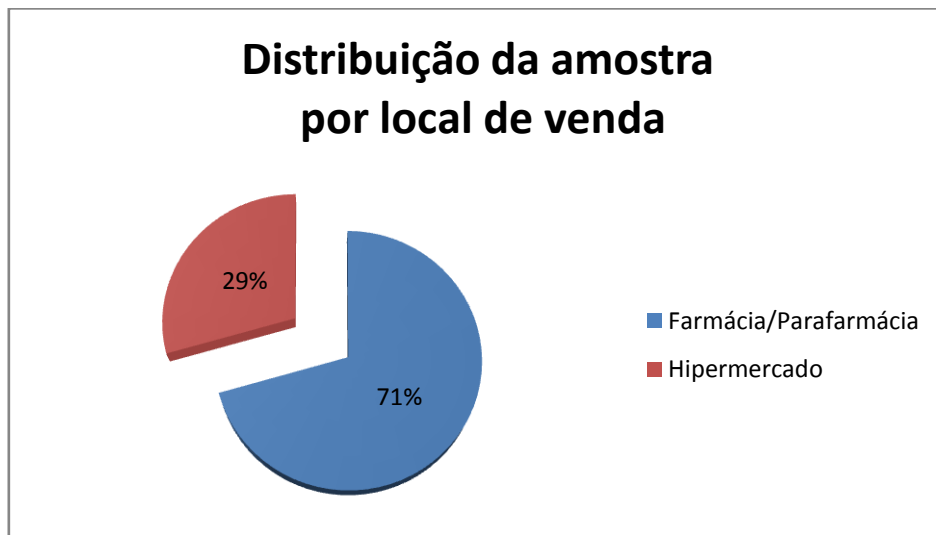


Gráfico I - Distribuição da amostra relativamente ao local de venda

Quanto às apresentações comerciais, que foram analisadas, encontram-se descritas na Tabela V, e da totalidade das 34 apresentações, 50% apresentam-se em doses individuais (unidoses) e outras 50% apresentam-se em recipiente multidose (recipiente único), tal como ilustra o Gráfico II.

Tabela V – Apresentações de cloreto de sódio 0,9% que compõem a amostra analisada.

Apresentações farmacêuticas de cloreto de sódio 0,9%			
	Nome comercial	Modo de apresentação	Volume Apresentação
Dispensadas em espaços dirigidos de saúde (Farmácia/Parafarmácia)	Unimer Pediatric	Multidose (recipiente único)	100 ml
	Uriage - Isophy	Doses individuais	5 ml
	Physiodose	Doses individuais	5 ml
	Mustela	Doses individuais	5 ml
	Physioclean	Doses individuais	2,5 ml
	Medical	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Holon Basic	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Holon Basic	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico Plural	Multidose (recipiente único)	30 ml
	Soro fisiológico Alifar	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Soro fisiológico Alvita	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico Alvita	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Nasalmer	Multidose (recipiente único)	30 ml
	Ecotainer	Multidose (recipiente único)	250 ml
	Fluiorespira	Doses individuais	5 ml
	Libenar	Doses individuais	5 ml
	Physiologica	Doses individuais	5ml
	Narhinel	Doses individuais	5 ml
	Cloreto de sódio 0,9% Labesfal	Multidose (recipiente único)	100 ml
	Soro fisiológico B.Braun	Multidose (recipiente único)	100 ml
Soro fisiológico Basi	Multidose (recipiente único)	1000 ml	
Soro fisiológico adulto Well's	Doses individuais	5 ml	
Soro fisiológico infantil Well's	Doses individuais	5 ml	
Soro fisiológico Well's	Multidose (recipiente único)	100 ml	
Dispensadas em espaços indiferenciados de consumo (hipermercados)	Soro fisiológico Pingo Doce	Multidose (recipiente único)	100 ml
	Soro fisiológico Mercurochrome	Doses individuais	5ml
	Soro fisiológico Selection	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Soro fisiológico Continente	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Soro fisiológico Dia Baby	Doses individuais	5 ml
	Corine de Farme	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico Pommette	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico AGA	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Soro fisiológico Baby Pão de Açúcar	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico Johnson's Baby	Multidose (recipiente único)	125 ml

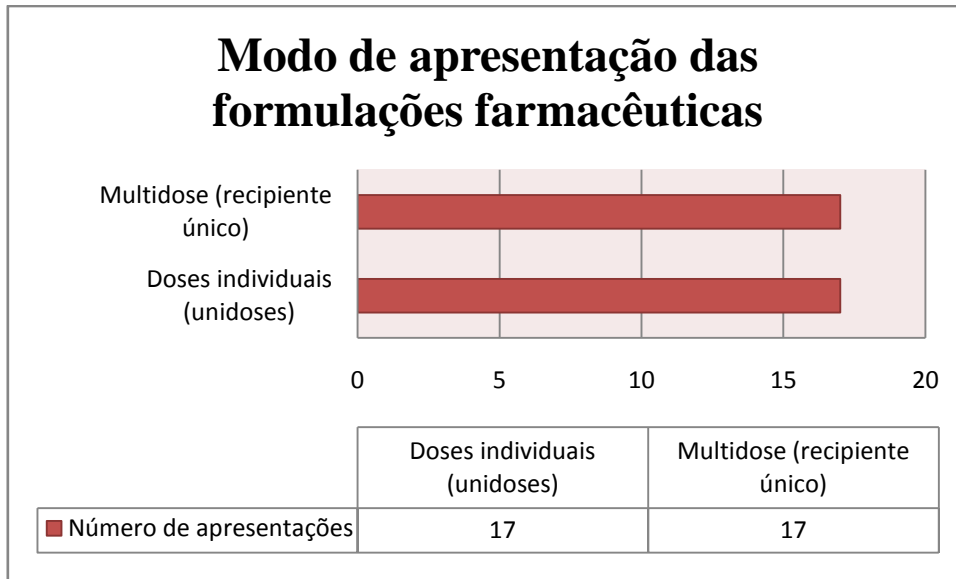


Gráfico II - Número de apresentações relativamente ao modo de apresentação

Analisando o volume das apresentações comerciais, verificou-se, que a maioria destas possuiu um volume de 5 ml (47%), tal como ilustra o Gráfico III. Contudo para esta análise o volume de apresentação não se tornou o mais relevante, pois no que se refere sobretudo às apresentações em recipiente de dose única, o volume de apresentação pode variar. No entanto a informação que consta na rotulagem de uma apresentação de soro de 30 ml ou 100 ml é igual se da mesma marca comercial se tratar.

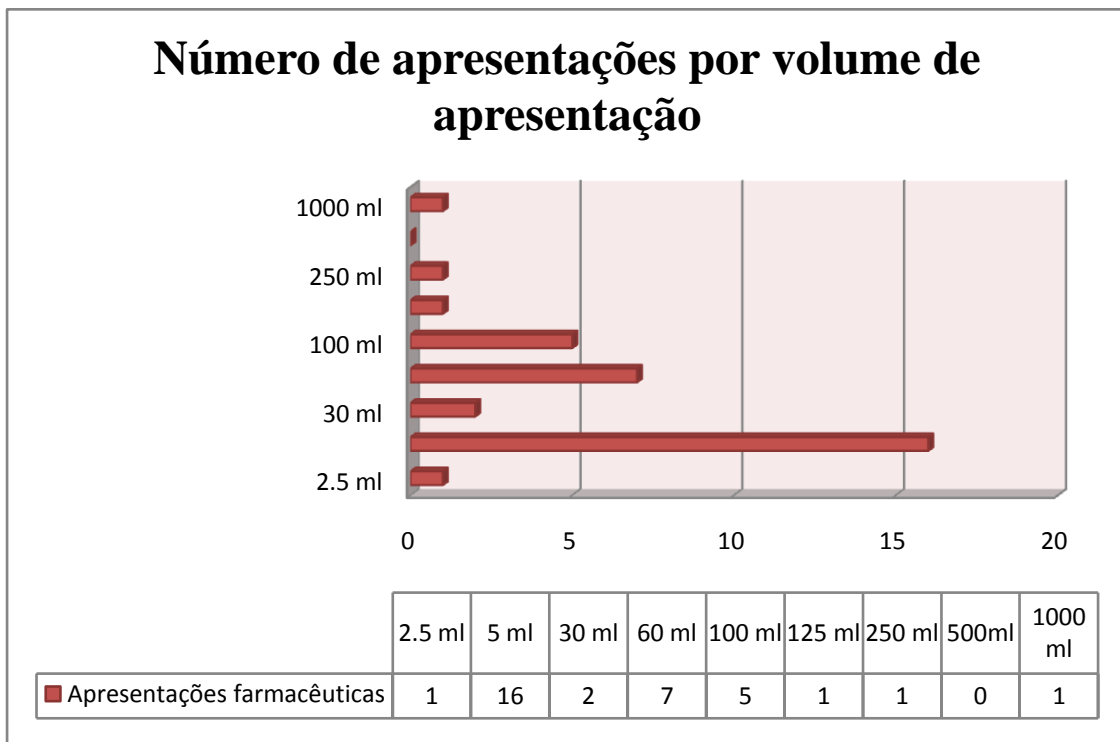


Gráfico III - Número de apresentações farmacêuticas relativamente ao volume de apresentação

No que se refere ao prazo de validade, todas as apresentações farmacêuticas avaliadas, especificavam uma determinada data de validade (mês e ano). Contudo apenas 3 das apresentações comerciais (9%) para além da data de validade específica faziam também referencia ao facto de o prazo de validade cessar ao fim de 7 dias de abertura.

Como se pode verificar através do Gráfico IV, a distribuição das apresentações relativamente à forma farmacêutica faz-se da seguinte forma: 30 são apresentações em gotas (88%), 2 são apresentações em spray (6%) e outras 2 são soluções para irrigação (6%).

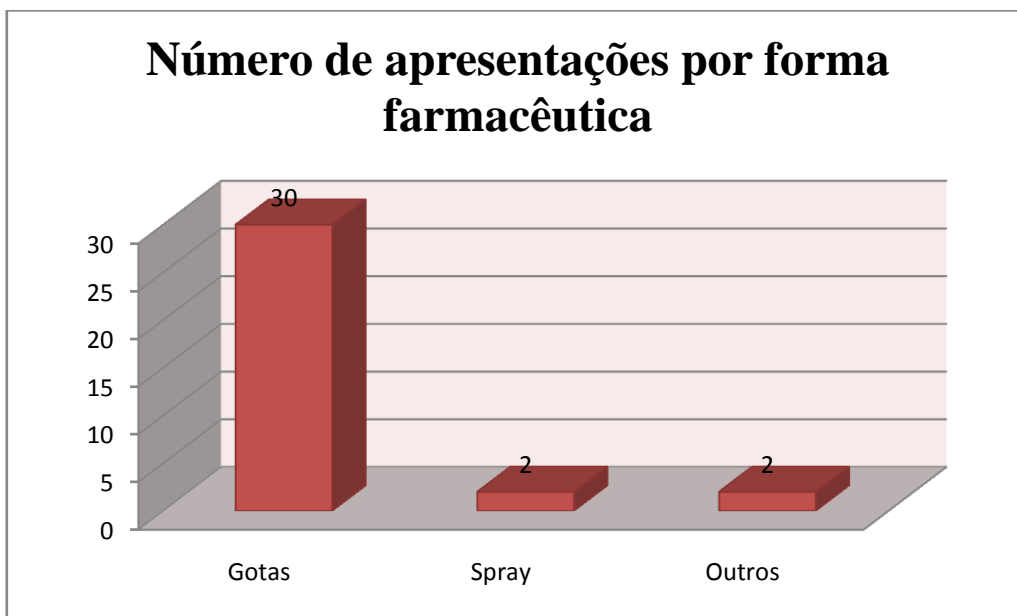


GRÁFICO IV - Número de apresentações farmacêuticas relativamente à forma farmacêutica

Analisando, o Gráfico V, que se refere a rotulagem e ao folheto de instruções, verificou-se que das 34 apresentações comerciais analisadas, 33 (97%) apresentavam a rotulagem e o folheto de instruções (quando aplicável), redigidos em Língua Portuguesa e apenas 1 (3%), não apresentava estes elementos redigidos em Língua Portuguesa.

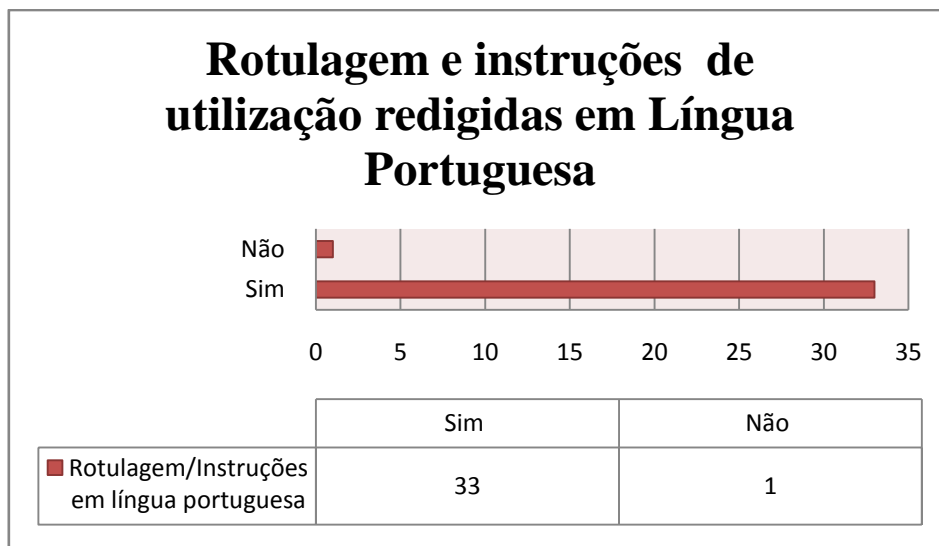


Gráfico V - Número de apresentações farmacêuticas com informação redigida em Língua Portuguesa

No que se refere à indicação farmacêutica, e analisando o Gráfico VI, verificou-se que das 34 apresentações analisadas, a maioria se destinavam ao uso nasal (51%), seguido do uso oftálmico com 20 apresentações (33%). Para além destas indicações, algumas das apresentações, mesmo que em menor número são ainda indicadas para uso otológico, ou mesmo de limpeza e/ou irrigação.

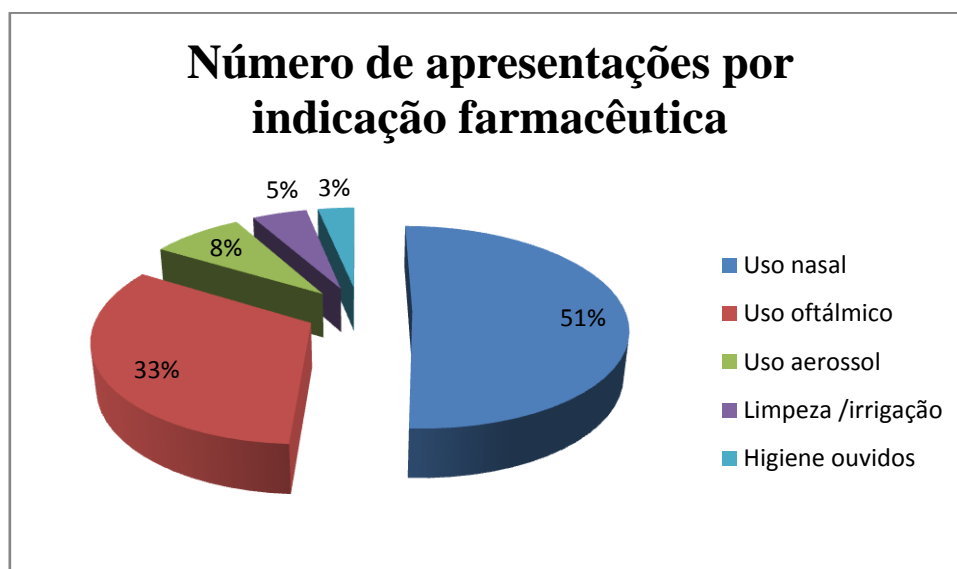


Gráfico VI - Número de apresentações farmacêuticas relativamente à sua indicação farmacêutica

No que se refere à faixa etária a que se destinam as apresentações farmacêuticas e tal como ilustra o Gráfico VII, verificou-se que das 34 apresentações analisadas, 14

delas, ou seja 41% são indicadas para uso em pediatria. Contudo um número muito próximo, 13 apresentações (38%) não especificam para que faixa etária se destinam.

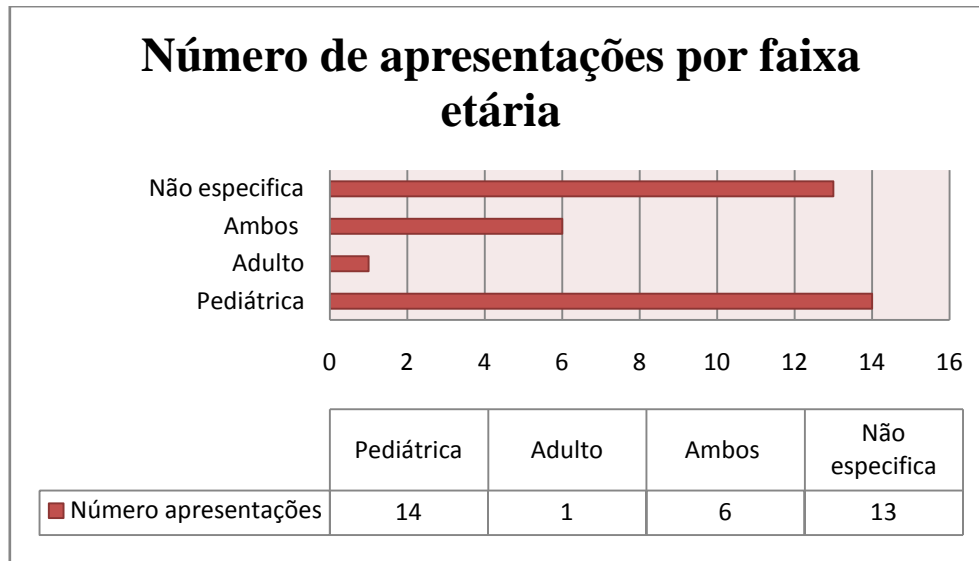


Gráfico VII - Número de apresentações farmacêuticas relativamente à faixa etária a que se destinam

Quanto à esterilidade das apresentações farmacêuticas, para uso oftálmico, que foram contabilizadas em 20 unidades, verificou-se que apenas 19 são estéreis, sendo que uma não específica se é ou não estéril.

Analisando os dispositivos médicos, quanto à marcação CE, verificou-se que das 34 apresentações analisadas, 32 ou seja 94%, apresentam aposta a respectiva marcação CE de conformidade e apenas 2 não a ostentam, tal como referido no Gráfico VIII. No entanto, das 32 apresentações que ostentam a respectiva marcação (Gráfico IX), 49% ou seja 29 apresentações têm esta marcação aposta na embalagem comercial, 19 na embalagem esterilizada e apenas 11 ou seja 19% é que apresentam a respectiva marcação no folheto de instruções.

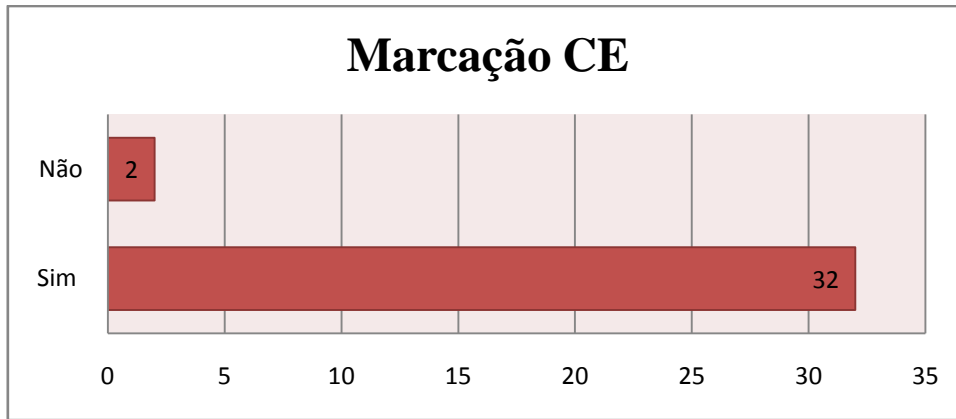


Gráfico VIII - Número de apresentações farmacêuticas relativamente à aposição da marcação CE

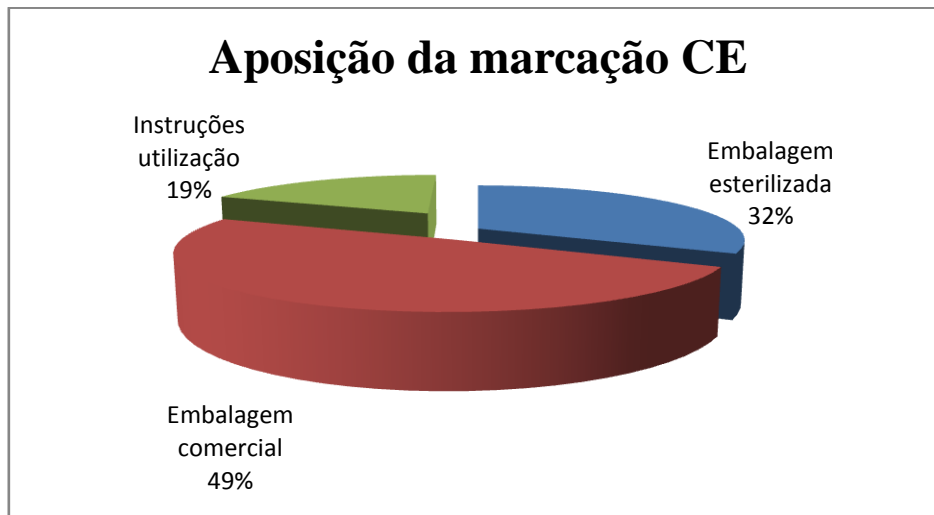


Gráfico IX - Locais de aposição da marcação CE, nas respectivas apresentações farmacêuticas

No que se refere à utilização de conservantes nas apresentações farmacêuticas, e analisando o Gráfico X verificou-se que na sua maioria, 76% das apresentações farmacêuticas analisadas não especificavam o uso de conservantes, sendo que só 8 das 34 apresentações, ou seja 24% é que referiam junto à respectiva composição a expressão “*sem conservantes*”. No entanto a dúvida permanece, pois as reacções adversas a este tipo de produtos acontece e os laboratórios apenas continuam a descrever como composição: cloreto de sódio a 0,9% e água purificada, ou a referirem que da composição não fazem parte conservantes.

Uma vez que nenhuma das apresentações referiu que possuía conservantes na sua composição, as questões que constavam da check – list de avaliação, e que passavam por saber quais os conservantes que estavam presentes na formulação, bem como a concentração utilizada e o local onde esta informação era mencionada, não

puderam ser avaliadas e por conseguinte não se obtiveram dados estatísticos acerca deste assunto. Também a presença da menção “*O uso prolongado pode provocar tumefacção e congestão nasal persistente, contacte o seu médico*”, não se verificou aposta em nenhuma das 34 apresentações analisadas, pois apenas faria sentido a sua utilização aquando da referência à presença de conservantes na formulação e em especial do cloreto de benzalcónio.

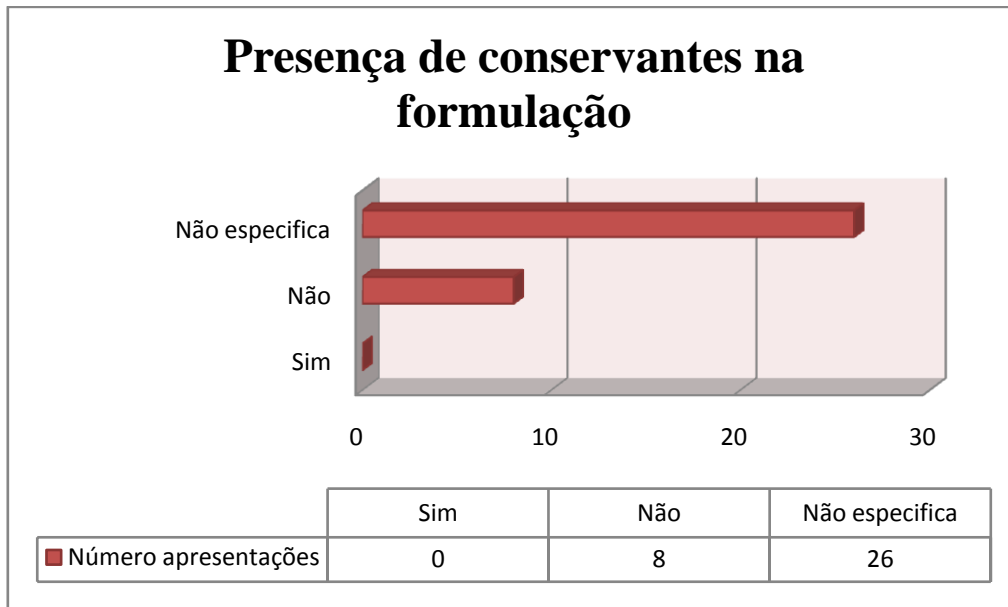


Gráfico X – Número de apresentações farmacêuticas relativamente à presença de conservantes na formulação

CAPÍTULO IV – Discussão

Com o objectivo de estudar a conformidade e a utilização de conservantes em formulações de cloreto de sódio a 0,9% para aplicação tópica, analisou-se uma amostra de 34 apresentações dispensadas e/ou vendidas por um lado em espaços dirigidos de saúde (farmácias e parafarmácias) e por outro em espaços indiferenciados de consumo (hipermercados). Utilizou-se para o efeito uma metodologia descritiva e que consistia em avaliar através de uma check-list previamente delineada, cada uma das apresentações que haviam sido seleccionadas. A fim de os resultados serem o mais fidedigno possível, e de a check-list ir ao encontro do que regulamentarmente é exigido para um determinado dispositivo médico entrar no mercado, foram analisadas diversas directivas e os seus respectivos decretos-lei transpostos para a legislação portuguesa.

Centrando-nos agora de uma forma mais detalhada, na análise e discussão dos resultados obtidos através da aplicação da respectiva check-list, constata-se que em relação à amostra propriamente dita, esta contempla um maior número de apresentações farmacêuticas analisadas em farmácias e parafarmácias do que em hipermercados. Esta diferença, deve-se assim a alguns critérios que embora distintos se podem complementar uns aos outros. Um dos critérios passa pelo número de hipermercados analisados ser menor que a totalidade de farmácias e parafarmácias analisadas e de por conseguinte e tal como ilustra a Tabela V, a maioria ou quase totalidade das apresentações que são vendidas em hipermercados serem apenas as denominadas marcas brancas.

No que ao modo e volume de apresentação das formulações diz respeito, verificou-se que apesar de não ser propositadamente efectuado, a percentagem de formulações analisadas foi de 50% tanto para as apresentações em doses individuais como para as apresentações em recipiente único. No entanto quanto ao volume de apresentação, tal facto já não se verificou, pois se por um lado as formulações em doses individuais (17 apresentações) se centravam na sua quase totalidade num volume de 5 ml, as formulações que foram analisadas e que estavam acondicionadas em recipiente único centravam-se na sua maioria entre os 60 e 100 mililitros. Perante esta diferença entre volumes de apresentação, e uma vez que não foram obtidos resultados quanto à presença de conservantes, fica na expectativa se aquando da utilização destes nas formulações, e tendo por base a presença do mesmo princípio activo, mas volumes de

apresentação diferentes, esta utilização é efectuada mediante valores tabelados de uma determinada concentração de conservante ou se por valores padrão de mínimos e máximos consoante o respectivo volume de apresentação.

Quanto ao prazo de validade, e ao contrário do que seria espectável de avaliar, apenas 3 das 34 apresentações analisadas referem para além da data de validade, o facto de após 7 dias de abertura cessar o seu prazo. Todas as outras apresentam somente uma data de validade (mês/ano) que apenas mais não indica que o tempo de conservação das formulações enquanto fechadas. Assim, seria importante então que da rotulagem fizesse parte a informação, acerca do tempo limitado de validade que as formulações apresentam após abertura. Juntando o facto de que a totalidade das apresentações em recipiente único, não referem especificamente se apresentam ou não conservantes nas suas formulações, é espectável que muitos utilizadores, seguindo apenas como indicação a validade aposta e correspondente ao mês e ano, utilizem formulações com o prazo de validade expirado, e tenham assim de lidar com possíveis reacções adversas que dessa utilização possam advir.

Quanto às indicações farmacêuticas é notória a predominância da indicação destas formulações para uso nasal e oftálmico. Este facto vem assim reafirmar dois grandes pilares acerca destas formulações. Em primeiro lugar, vem constatar que o objectivo dos fabricantes e distribuidores, está a ser bem conseguido e em segundo lugar vem mostrar a visão do consumidor. Se por um lado os fabricantes e distribuidores querem dar a transparecer que o soro fisiológico é um “medicamento” muito utilizado para os vulgares resfriados ou gripes, por outro este facto vem também reafirmar que na sua grande maioria o consumidor, o tende a identificar como um agente de limpeza nasal e oftálmica. No entanto, reportando agora esta visão do consumidor para a utilização de soro fisiológico a nível oftálmico, deparamo-nos muitas das vezes com a situação da utilização indevida de soro fisiológico a nível oftálmico sem a devida esterilização. Nesta investigação em particular esse mesmo facto apesar de quase não perceptível também se verificou, pois das 20 apresentações analisadas 1 apresenta como indicação o uso oftálmico, mas nada refere acerca da sua esterilidade. Contudo e analisando agora esta única apresentação, mais detalhadamente, descobrimos que da sua rotulagem faz referência a seguinte menção “Produto Cosmético”. Juntando a tudo isto, acresce ainda o facto de a respectiva apresentação ser indicada também para a faixa etária pediátrica. Assim e uma vez que esta formulação se encontra a ser

comercializada, num determinado hipermercado, fica a dúvida de que, na maioria das vezes o consumidor quando a adquire, pensa que está a adquirir um suposto dispositivo médico e não imagina que está a adquirir um produto, que segundo a legislação é classificado como um produto cosmético.

No que à forma farmacêutica diz respeito, verificou-se que na sua grande maioria as apresentações farmacêuticas analisadas encontram-se na forma de gotas em detrimento da forma farmacêutica em spray. Como para muitos outros casos, também para este em específico, o consumidor tende ainda a preferir na sua grande maioria formulações em gotas e a criar o estereótipo de que as “gotas de soro fisiológico”, são para colocar no nariz e nos olhos e não apresentam reacções adversas. A indústria farmacêutica por sua vez e perante tudo isto tende a continuar assim a lançar no mercado formas farmacêuticas de soro fisiológico em gotas em detrimento de outras formas farmacêuticas.

Reportando agora a análise das diversas formulações para a utilização pelas diferentes faixas etárias, e tendo em conta que apenas poucas das apresentações avaliadas possuíam folheto de instruções, é espectável que a informação presente apenas na rotulagem e/ou embalagem comercial seja mais escassa, mas que no entanto seja suficiente para um bom esclarecimento do utilizador. Esta última premissa não deixa de ser um pouco controversa, pois neste caso em particular tornou-se preocupante o facto de na sua grande maioria as apresentações farmacêuticas não indicarem no respectivo rótulo, ainda que de uma forma mais abreviada a indicação para que faixa etária se destinam. Analisando assim novamente o Gráfico VII, referente à faixa etária a que se destinam as apresentações farmacêuticas, verificamos que 13 delas não especificam qualquer faixa etária e que das 14 que o indicam, muitas são formulações que se apresentam em unidoses e que para além disso apresentam também muitas vezes associado ao seu nome comercial palavras como “Baby” ou “Pediatric”, o que as torna à partida logo “discriminadas” quanto à faixa etária a que se destinam. No entanto, considerando agora especialmente apenas as apresentações em recipiente único e denominadas formulações de marca branca, verificamos que para além de não especificarem esta informação acerca da faixa etária a que se destinam, são adquiridas na maioria das vezes como qualquer outro produto comprado num vulgar hipermercado. Assim, o utilizador é completamente desconhecido, e quanto ao aconselhamento farmacêutico, como não existe interferência de nenhum profissional de saúde aquando

da aquisição, este é completamente nulo. A falta de informação e esclarecimento e uma utilização indevida por parte de muitos consumidores, associada ao facto de em alguns casos a rotulagem não estar redigida em Língua Portuguesa, pode levar à ocorrência de graves reacções adversas.

Analisando agora os resultados obtidos, mas de uma perspectiva mais regulamentar, e de acordo com os requisitos previstos na Directiva 93/42/CE, transposta para a legislação nacional através do Decreto-lei n.º 145/2009 de 17 Junho, todas as formulações colocadas no mercado Europeu, e que sejam classificadas como dispositivo médico, devem sujeitar-se a uma avaliação de conformidade, com vista à aposição da sua respectiva marcação CE. No que às apresentações analisadas e à respectiva marcação CE diz respeito, verificou-se que nem sempre esta marcação se encontra aposta no dispositivo. Assim das 34 apresentações analisadas apenas 32 apresentam esta marcação de conformidade, sendo que uma das duas apresentações que não a ostenta e apesar de tudo indicar que é uma formulação classificada como um dispositivo médico é reconhecida como produto cosmético.

Entende-se assim por produto cosmético qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspecto e protegê-los e mantê-los em bom estado. A colocação destes produtos no mercado português deve assim obedecer aos requisitos estabelecidos pelo Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009, relativo aos produtos cosméticos, Deliberação n.º 15/CD/2013, disposições do Decreto-Lei 189/2008 de 24 de Setembro, na sua actual redacção vigente. No entanto, muitos destes produtos são considerados e classificados como produtos fronteira, pois apresentam dúvidas pela composição, local de aplicação, apresentação e modo de acção. Os produtos fronteira devem ser avaliados por legislação mais exigente. Neste caso específico de produtos fronteira entre cosméticos e dispositivos médicos, devem ser avaliados à luz da legislação aplicável aos dispositivos médicos e aos cosméticos, e tendo em atenção a existência ou não de uma finalidade médica e mecanismo de acção. O fabrico, controlo, segurança e cumprimento da legislação aplicável a estes produtos é da exclusiva responsabilidade da pessoa responsável, cabendo ao INFARMED apenas regular e supervisionar o mercado.

Analisando novamente a apresentação de cloreto de sódio 0,9%, classificada como produto cosmético, verificamos que apesar de possuir esta classificação, deveria tal como referenciado e uma vez que se enquadra dentro da classificação dos produtos fronteira, conter aposta a respectiva marcação CE, tal como qualquer um dos outros dispositivos médicos analisados.

No que aos locais de aposição da marcação CE diz respeito, e analisando o facto de a maioria das apresentações não possuir folheto de instruções, o local onde é aposta a marcação CE de conformidade em maior percentagem é respectivamente na embalagem comercial (49%), seguida da embalagem esterilizada. Estes valores justificam-se assim, devido ao facto de apesar de terem sido analisadas igualmente o mesmo número de formulações acondicionadas em recipientes unidoses e acondicionadas num recipiente único, estas últimas apenas apresentarem rotulagem e muita raramente folheto de instruções, levando à aposição da respectiva marcação CE de conformidade unicamente na embalagem comercial. Não obstante a este facto, as formulações acondicionadas em recipientes unidoses também irão contribuir para o aumento desta percentagem, pois apesar de a respectiva marcação CE se encontrar aposta em cada uma das embalagens esterilizadas, é aposta também na embalagem comercial.

Para além da respectiva marcação CE de conformidade, também a rotulagem e as instruções de utilização estão referenciadas na respectiva directiva, como tendo que estar redigidas em Língua Portuguesa. Analisando as informações recolhidas acerca da rotulagem redigida em Língua Portuguesa, verificou-se que exceptuando uma das formulações, e que por conseguinte é a que está classificada como produto cosmético, todas as outras se encontram redigidas em Língua Portuguesa.

Quanto aos resultados obtidos acerca da utilização de conservantes, verificamos pela análise dos dados recolhidos que estes não foram os mais satisfatórios possíveis. Assim e começando por analisar a presença ou ausência de conservantes na formulação, verificou-se que principalmente aquando da análise das formulações acondicionadas em recipiente único, a questão da presença de conservantes na formulação não era mencionada, pois nada indicava na rotulagem a sua presença ou ausência. Contudo, muitas destas formulações quando analisadas em relação à sua indicação farmacêutica referiam poder ser usadas a nível oftálmico, mesmo não mencionando a questão da utilização ou não de conservantes. Assim persiste a dúvida quanto a esta questão, pois

um dos dispositivos analisados, apesar de não especificar se possui ou não conservantes e de não ser estéril é indicado para limpeza das pálpebras. Por outro lado e centrando agora a investigação nos dispositivos acondicionados em unidoses, verificamos por seu lado que a situação em alguns destes casos é diferente. Assim e apesar de o produto especificar na respectiva rotulagem que não contém conservantes e é estéril, em algumas formulações analisadas apresentava a indicação de que se deve evitar o contacto directo com os olhos. Perante isto é colocada a questão, do porquê da indicação de evitar o contacto do produto com os olhos, uma vez que aquando das apresentações acondicionadas em recipiente único e não sendo estas estéreis esta indicação nunca foi descrita em nenhuma rotulagem analisada.

Analisando agora todas as formulações, verificou-se que nenhuma referiu explicitamente que possuía conservantes na sua formulação. Contudo analisando os poucos estudos existentes verificou-se que as reacções adversas relativas à presença destes constituintes em formulações deste género é descrita. Perante tudo isto e como algumas das apresentações analisadas referenciavam na sua rotulagem que não possuíam conservantes, tomou-se por iniciativa contactar os respectivos fabricantes e ou mandatários destas mesmas apresentações. Assim solicitou-se a cada um dos respectivos fabricantes, a disponibilização da composição do dispositivo médico de forma detalhada a fim de se confirmar que da sua composição apenas faziam parte cloreto de sódio 0,9% e água purificada, e que por sua vez nenhum conservante estava presente na formulação, mesmo que referenciado como possuindo outra indicação farmacêutica. Como após vários contactos, não se obteve nenhuma resposta por parte destas entidades, foi contactada então posteriormente a entidade competente do INFARMED, na pessoa do departamento de dispositivos médicos. Assim obtivemos desta entidade a resposta que integralmente se encontra descrita no ANEXO II. Também a esta entidade foi solicitada a disponibilização da composição de cada dispositivo médico que foi analisado, mas obtivemos como resposta que esta informação apenas nos poderia ser dada pelo respectivo fabricante ou mandatário do dispositivo médico, pois não é obrigatória a disponibilização de informação quanto à composição do produto nem na rotulagem nem no respectivo folheto de instruções.

As questões relativas à presença de conservantes, bem como à concentração empregue em cada formulação não obtiveram nenhuns resultados, deixando-nos na

expectativa de qual a realidade que iríamos encontrar no caso de termos obtido uma resposta por parte do fabricante de cada um dos dispositivos médicos.

Por seu lado e no que à menção “ *O uso prolongado pode provocar tumefacção e congestão nasal persistente, contacte o seu médico*” diz respeito, esta não foi referenciada em nenhuma das 34 apresentações analisadas, contudo e segundo alguns autores que já se dedicaram a estudar os efeitos adversos do cloreto de benzalcónio, várias são as crianças e adultos que após a utilização de determinadas apresentações farmacêuticas de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica, apresentam as reacções adversas provocadas pela presença deste conservante.

CONCLUSÃO

Durante muito tempo, pouco tem sido feito para avaliar os dispositivos médicos, à base de cloreto de sódio 0,9% na população pediátrica. Apesar de mais recentemente terem sido publicadas várias directivas e decretos-lei para alterar esta situação, até à data, os níveis de segurança de muitos excipientes, quando utilizados e destinados a esta população ainda não foram estabelecidos. Os excipientes presentes nas formulações são geralmente aqueles que têm sido anteriormente estudados e utilizados noutras formulações com a mesma via de administração e muitas das vezes para a população adulta. Além disso devem existir provas suficientes que demonstrem que a utilização de diferentes excipientes, não irá alterar a segurança ou a eficácia da preparação.

Conclui-se no entanto neste estudo que nem sempre estas premissas se verificam e não abrangem todas as populações. No que se refere ao estudo em questão constatou-se que na sua quase totalidade as formulações não apresentavam indicação quanto à presença ou ausência de conservantes e das que referiam não possuir conservantes, nada ficou esclarecido, pois nunca se obteve confirmação por parte dos respectivos fabricantes ou responsáveis pela colocação no mercado, dos constituintes que na realidade eram utilizados em cada uma das formulações.

Quanto às informações acerca da composição, conclui-se que como são escassas para a totalidade das formulações analisadas, deixam o consumidor pouco esclarecido e informado acerca deste assunto e levam a que muitas vezes este adquira os produtos um pouco à mercê das suas preferências ou crenças. Estas omissões ou imprecisões de informação, quanto à utilização de conservantes pode expor os indivíduos mais vulneráveis a um maior risco de reacções adversas, decorrentes da sua presença na formulação.

A própria informação encontrada ao longo da pesquisa bibliográfica relativamente ao uso de conservantes em formulações de cloreto de sódio 0,9%, foi diminuta e dispersa, pois segundo a legislação em vigor e como já referenciado, os fabricantes destes dispositivos não estão obrigados a dar conhecimento na rotulagem e/ou folheto de instruções da composição que estes mesmos dispositivos médicos apresentam, limitando-se assim e tal como se pode concluir pela análise da rotulagem a indicar somente que da composição da formulação fazem parte água purificada e cloreto de sódio, mas sendo notório pelos poucos estudos disponíveis sobre o tema que

reações adversas acontecem e não são provocadas por estes constituintes, mas por conservantes ou outros excipientes utilizados e não referenciados.

A indústria farmacêutica, por seu lado devia no entanto justificar, cuidadosamente cada excipiente utilizado principalmente em formulações para a população pediátrica, mesmo que a composição seja idêntica à da população adulta. Tendo em conta tudo o que anteriormente foi exposto, conclui-se assim que principalmente a população pediátrica devia ser protegida pela inclusão na rotulagem e/ou folheto de instruções da maior quantidade de informação possível acerca da composição da formulação, e em especial informação relativa à concentração de cada um dos excipientes presentes, bem como de informações específicas sobre a utilização de determinados excipientes que podem ser prejudiciais quando presentes em formulações farmacêuticas destinadas à população pediátrica. Estes factores são cruciais para a prevenção/redução de efeitos adversos indesejáveis associados a determinados excipientes.

É necessário continuar a investigar mais detalhadamente sobre as potenciais consequências da utilização de conservantes, nas formulações de cloreto de sódio 0,9%, pois devido às várias tragédias na população pediátrica associadas aos excipientes, ao longo dos tempos considera-se importante promover uma maior e melhor regulamentação das formas farmacêuticas administradas a este grupo populacional. É fulcral continuar a trabalhar para um maior conhecimento e divulgação, com vista a reduzir confusões e a garantir a qualidade dos mesmos de modo a prevenir acontecimentos de igual forma fatídicos, no futuro.

Sendo evidente depois de tudo isto a importância dos estudos nesta área, este trabalho consistiu num esforço inicial para analisar as formulações dispensadas em farmácias, parafarmácias e hipermercados e que apesar de analisadas em duas zonas distintas do interior do país, podem ser comercializadas por todos os estabelecimentos de Portugal Continental. Assim com o intuito de reforçar os resultados foram ainda contactados os respectivos fabricantes e distribuidores e o departamento de dispositivos médicos do INFARMED. Obtendo-se apenas uma resposta por parte deste último organismo, e uma vez que desta não surgiram todas as informações que se acharam necessárias, pode concluir-se que tal como em qualquer um dos trabalhos, também neste existiram questões que poderiam com esta informação ficar mais clarificadas e

esclarecidas, deixando assim algumas limitações ao estudo e novas pistas de investigação para futuros trabalhos nesta área.

Limitações ao estudo e pistas de investigação

O presente estudo é um estudo transversal, e assim em estudos futuros sugere-se a realização de estudos longitudinais a fim de se verificar também relações de causalidade. Além disso seria importante em estudos futuros, e partindo deste estudo inicial, a inclusão de um questionário de consumo destes dispositivos médicos, a fim de averiguar até que ponto as informações presentes na rotulagem e a própria marca comercial influenciam o consumidor a escolher adquirir uma determinada marca em detrimento de outra. Este trabalho complementar poderia assim ajudar a perceber também até que ponto o elevado consumo de uma determinada marca, leva o fabricante ou a disponibilizar ou a omitir alguma informação relevante para o consumidor e que não tenha de ser obrigatoriamente apresentada.

Por outro lado seria também interessante através de um estudo longitudinal, fazer uma comparação entre a informação disponibilizada na rotulagem e/ou folheto de instruções ao longo dos anos, fazendo-se assim um trabalho de pesquisa retrospectivo acerca deste assunto, a fim de se averiguar até que ponto os fabricantes estão conscientes das reacções adversas que ao longo dos tempos se têm vindo a descobrir e que muitos excipientes quando utilizados nas formulações e não referenciados podem causar, sobretudo na população pediátrica, pois é uma população muito vulnerável.

Por outro lado, e a fim de dar uma maior visibilidade a este estudo, seria igualmente importante que este fosse de forma semelhante à inicial replicado noutras zonas do país ou até em outros países do mundo a fim de se comparar e conhecer até que ponto um maior número de apresentações analisadas, poderiam afectar os resultados inicialmente obtidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adelmir Souza-Machado, Toxic effects attributed to benzalkonium chloride on nasal mucosa and mucociliar activity. *Revista brasileira alergologia imunopatologia*, 2008; 31.

American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. *Pediatrics* 2002;110:181-183.

Anderson D. *et al.*, Anaphylaxis with use of eye-drops containing benzalkonium chloride preservative. *Clinical Experimental Optometry* 2009; 92: 444-446

Anderson GD., Developmental Pharmacokinetics. *Seminars in Pediatric Neurology* 2010, 17:208-213

Awad, S., Allison,S.P.,Lobo,D.N.Fluid and eletrolyte balance: the impact of goal directed teaching. *Clinical Nutrition* 2008; 27: 473-478.

Baldrick P., Pharmaceutical Excipient Testing: Regulatory and Preclinical Perspective. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Edited by Swarbrick J: Springer; 2007; 1: 2771-2782.

Batts AH, Marriott C, Martin GP, Bond SW. The effect of some preservatives used in nasal preparations on mucociliary clearance. *Journal Pharmacology* 1989; 41:156-159.

Batts AH, Marriott C, Martin GP, Wood CF, Bond SW. The effect of some preservatives used in nasal preparations on the mucus and ciliary components of mucociliary clearance. *Journal Pharmacology* 1990;42:145-151.

Berg OH, Lie K, Steinsvag SK. The effect of decongestive nose drops on human respiratory mucosa in vitro. *Laryngoscope*1994;104:1153-1158.

Berg OH, Henriksen RN, Steinsvag SK. The effect of a benzalkonium chloride-containing nasal spray on human respiratory mucosa in vitro as a function of concentration and time of action. *Pharmacology Toxicology* 1995;76:245-249.

Bertz, R., Use off in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clinical Pharmacokinetics*; 1997;32: 210-258.

Bernstein, Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note base on compromoside mucociliary transport. *Journal Allergy Clinical Immunology*. 2000; 105:595-596.

Blaho, K., Pharmacological considerations for the pediatric patient. *Optometry Clinical*; 1996;5: 61-90.

Bonati, M., Epidemiologic evaluation of drug use in children. *Journal Clinical Pharmacology*; 1994;34: 300-305.

Boucher M et al., Possible association of benzalkonium chloride in nebulizer solutions with respiratory arrest. *Annals Pharmacotherapy*; 1992; 26: 772-774.

Breitkreutz J, Boss J., Drug delivery and Formulations. In: *Pediatric Clinical Pharmacology*. Edited by F.B. Hofmann M; 2011; 205: 91-107.

CDER, Guidance for Industry " General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drug and biological products". *Food and Drug Administration*; 1998.

CE, "Better Medicines for Children- proposed regulatory actions in paediatric medical products". *CE Consultation paper*; 2002.

CE, Directiva 93/42/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993.

CE, Directiva 2007/47/CE do Parlamento e do Conselho Europeu de 5 de Setembro de 2007.

- Chalumeau, M., Off label and unlicensed drug use among french office based pediatricians. *Archives Diseases Childhood*;2000; 83: 502.
- Chermann JC et al. HIV inactivation by a spermicide containing benzalkonium. *AIDS Forsch*; 1987; 2: 85–86.
- Christensen, M. L., Is pediatric labeling really necessary? *Pediatrics*; 1999; 104: 593-597.
- Commission E, Guideline - Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. In.; 2003.
- Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Unlicensed and off label drug use in neonates. *Archives Diseases Childhood Fetal Neonatal*; 1999; 80:142-144.
- Conroy, Paediatric pharmacy-drug therapy. *Hospital Pharmacist*; 2003; 10: 49-57.
- Crowley PJ, Martini LG, Excipients for Pharmaceutical Dosage Forms. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Edited by Swarbrick J: Springer; 2007;1: 1609-1621.
- Cureo S, Akkus M, Osma U, et al The effect of benzalkonium chloride on rabbit nasal mucosa in vivo: an electron microscopy study. *European Archive Otorhinolaryngology* 2002;259:362-364.
- DiPiro, J., *Pharmacotherapy: A Pathophysiological Approach*. New York: McGraw- Hill; 2005.
- Diretiva 2003/94/EC da Comissão, de 8 de Outubro de 2003. *Jornal Oficial da União Europeia* 2003.
- EMA, (CHMP) CfMPfHU, Guideline on Excipients in the dossier for application for marketing authorisation of medicinal product. In.; 2007.
- EMA, Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. In.; 2013.
- Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL, Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *The Journal of pharmacy and pharmacology*; 2007, 59:1043-1055.
- Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV, Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 2011, 63:362-365.
- FDA, Specific Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription. In.; 1994.
- Fraki JE, et al, Contact allergy to various components of topical preparations for treatment of external otitis. *Acta Otolaryngologica* 1985, 100:414–418.
- Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PRM, White EM, Preece MA., Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Archives Diseases Childhood*;1995,73:17-24.
- Gad SC, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook - Production and Processes*; 2008.
- Graf P, Benzalkonium Chloride as a preservative in nasal solutions: re-examining the data. *Respiratory Medicine* 2001; 95:728-33.
- Galacho, C; Soro fisiológico: um exemplo de uma solução química, Universidade Évora, Departamento e centro Química.
- Gasset AR., Benzalkonium chloride toxicity to the human cornea. *American Journal Ophthalmology* 1977; 84: 169–171.
- Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R., Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *Israel Medical Association Journal*; 2000; 2:595-597.
- Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B., Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics*.;2004; 113:973-983.

- Guimarães, S., *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. Porto: Porto Editora, 2001.
- Hernández, M., El patrón de crecimiento humano: factores que regulan el crecimiento. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. *Journal Argente Oliver*; 2000.
- Honigman JL. Disinfectant ototoxicity [letter]. *Pharmaceutical Journal*; 1975; 215: 523.
- Hugbo PG., Additivity and synergism in vitro as displayed by mixtures of some commonly employed antibacterial preservatives. *Canadian Journal Pharmaceutical Science* 1976; 11: 17–20.
- ICH E, Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, EMEA ed., 2001.
- INFARMED, Circular Informativa nº 108/CA de 29 de Setembro de 2006.
- INFARMED, Circular Informativa nº 193/CD de 26 de Novembro de 2008.
- Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, van den Anker JN., A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch Children's Hospital. *Pediatrics*;2001:1089-1093.
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al., Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal Medicine*; 2003:1157-1167.
- Kim SH, Ahn Y: Anaphylaxis caused by benzalkonium in a nebulizer solution. *Journal Korean Medical Science*; 2004, 19:289–290.
- Kimble MA, Young LY., *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 5th ed. Vancouver, WA: Lippincott Williams & Wilkins; 1992.
- Lass J, Naelapää K, Shah U, Käär R, Varendi H, A.Turner M, Lutsar I, Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. *BMC pediatrics*; 2012, 136.
- Lawnj j. et al., 4 million neonatal deaths: When? Where? Why?. *Lancet Neonatal survival, Steering Team, The Lancet*; 2005.
- Lebe E, Baka M, Yavasoglu A, Aktug H, Ates U, Uyanikgil Y. Effects of preservatives in nasal formulations on the mucosal integrity: an electron microscopic study. *Pharmacology* 2004; 72:113-120.
- McCarthy TJ et al., Further studies on the influence of formulation on preservative activity. *Cosmet Toilet*; 1977; 92: 33–36.
- McIntyre, J. et al., Unlicensed and off-label prescribing of drugs in general practice. *Archives Diseases Childhood*; 2000: 498-501.
- Meiners MMA, Bergsten-Mendes G., Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Revista Associação Médica Brasileira*; 2001; 47:332-337.
- Miszkiel KA et al., The contribution of histamine release to bronchoconstriction provoked by inhaled benzalkonium chloride in asthma. *British Journal Clinical Pharmacology*; 1988; 25: 157–163.
- Napke E, Stevens GGH, Excipients and additives hidden hazards in drug products and in product substitution. *Canadian Medical Association journal* 1984; 131:1449-1452.
- Newman C, Hull D., Comment: regulations for pediatric labeling of prescription drugs [letter; comment]. *Annals Pharmacotherapy*; 1997:1092-1093.
- Osuntokun B., Clinical trials in pediatrics: The drug delivery dimension. *Advanced drug delivery reviews*; 2006:90-105.
- Pifferi G, Restani P., The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco* 2003, 58:541-550.

- Puig, Body composition and growth. *Nutrition in Pediatrics*; 1996.
- Richards RME, McBride RJ., Enhancement of benzalkonium chloride and chlorhexidine acetate activity against *Pseudomonas aeruginosa* by aromatic alcohols. *Journal Pharmaceutical Sciences*; 1973; 62: 2035–2037.
- Riechelmann H, Deutschle T, Stuhlmiller A, Gronau S, Burner H. Nasal toxicity of benzalkonium chloride. *American Journal Rhinology* 2004; 18:291-299.
- Rizzo JA, Medeiros D, Silva AR, Sarinho E. Benzalkonium chloride and nasal mucociliary clearance: a randomized, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *American Journal Rhinology* 2006;20: 243-247.
- Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T., Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA*; 2003, 290: 905-911.
- Rodriguez W, Roberts R, Murphy D., Adverse drug events in children: the US food and drug administration perspective. *Current Therapeutic Research*; 2001; 62: 711-723.
- Rowe R, Sheskey P, Quinn M, Handbook of Pharmaceutical excipients. Sixth edition. Pharmaceutical Press and American Association;2009:56-58.
- Sagraves, Paediatric Dosing and Dosage Forms. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Volume 1*, Third edn. Edited by Swarbrick J: Spronger; 2007: 2629-2650.
- Salunke S, Giacoia G, Tuleu C: The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1-A need assessment study. *International journal of pharmaceuticals*; 2012, 435:101-111.
- Saúde Md: Decreto-Lei n.º 30/2003, de 14 de Fevereiro. *Diário da República*, 2003.
- Saúde Md: Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. *Diário da República*, 2006.
- Saúde Md: Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. *Diário da República*, 2009.
- Seyberth HW, Kauffman RE, Basics and Dynamics of Neonatal and Pediatric Pharmacology. In: *Pediatric Clinical Pharmacology - Handbook of Experimental Pharmacology Volume 205*, edition. Edited by Seyberth HW, Rane A, Schwab M: Springer; 2011.
- Silva A, Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* volume. 44, n. 3, julho./setembro, 2008.
- Smolinske SC, Handbook of Food, Drug, and Cosmetic Excipients. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992; 31–39.
- Steinberg M, Borzelleca JF, Enters EK, Kinoshita FK, Loper A, Mitchell DB, Tamulinas CB, Weiner ML, A New Approach to the Safety Assessment of Pharmaceutical Excipients. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1996, 24:149-154.
- Swarbrick J, Boylan Jc. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker, 2002; 2053-2056.
- Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I, Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit [letter]. *Lancet*; 1996:549-550
- Turner S, Nunn AJ, Choonara I, Unlicensed drug use in children in the U.K. *Paed Perinatal Drug Therapy*; 1997; 1:152-155
- Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I, Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*; 1998; 316:343-345.

Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I, Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatric*; 1999; 88:965-968.

Ursino MG, Poluzzi E, Caramella C, De Ponti F, Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 2011, 60:93-105.

Village, "Inactive" Ingredients in Pharmaceutical Products: Update (Subject Review). *Pediatrics* 1997:268-278.

Walsh, Excipients for the formulation of medicines for children. *European Industrial Pharmacy* 2012(12):14-16.

Weiner ML, Kotkoskie LA: Excipient toxicity and safety; 2000.

WHO, Priority Essential Medicines for Child Survival. In.; 2010.

WHO, Development of Paediatric Medicines Points to Consider in Pharmaceutical Development. In.; 2011.

Worthington I. Bronchoconstriction due to benzalkonium chloride in nebulizer solutions. *Canadian Journal Hospital Pharmacy* 1989; 42: 165–166.

Xue Y, Hieda Y, Kimura K, Takayama K, Fujihara J, Tsujino Y. Kinetic characteristics and toxic effects of benzalkonium chloride following intravascular and oral administration in rats. *Journal Chromatography* 2004;811:53-8.

Yochana, Pharmaceutical excipients and pediatric formulations. *Chemistry Today* 2012, 30:56-61.

Zwart, L.L. et al, Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. *Regulatory Toxicology Pharmacology*, 2004; 39: 282-309

ANEXOS

Anexo I – Check-list de avaliação de dispositivo médico



CHECK-LIST DE AVALIAÇÃO DE DISPOSITIVO MÉDICO

1. Em que local é vendido/dispensado?

() Farmácia () Parafarmácia () Hipermercado

2. Qual a denominação comercial?

INFORMAÇÃO A RECOLHER NO RÓTULO

3. Qual o prazo de validade?

() 7 dias após abertura () Data validade específica *Qual ?* _____
() 48 horas após abertura () Não específica qualquer prazo de validade

4. Qual o responsável pela colocação no mercado/fabricante?

5. Qual o modo de apresentação?

() Doses individuais (unidose) () Multidose (recipiente único)

6. Qual o volume de apresentação?

() 5ml () 30ml () 60ml () 100ml () 500ml
() 1000ml () Outro *Qual ?* _____

7. Qual a forma farmacêutica?

Gotas Spray Outro *Qual ?* _____

INFORMAÇÃO A RECOLHER NO RÓTULO E NO FOLHETO DE INSTRUÇÕES

8. A rotulagem e as instruções de utilização encontram-se redigidas em Língua Portuguesa?

Sim Não

9. Qual a indicação farmacêutica?

Uso nasal Uso oftálmico
 Uso em aerossol Limpeza lentes de contacto
 Outro *Qual ?* _____

10. Qual a faixa etária a que se destina?

Pediátrica Adulto Ambos Não específica

11. O produto para uso oftálmico é estéril?

Sim Não Não específica

12. O dispositivo médico ostenta a marcação CE?

Sim Não (*Passa à questão nº 14*)

13. A marcação CE, encontra-se aposta de modo visível, legível e indelével em que locais?

Dispositivo/Embalagem esterilizada Embalagem comercial
 Instruções de utilização

14. O dispositivo médico contém na sua formulação conservante (s)?

Sim Não (*Questionário Terminou*)

Não específica (*Questionário Terminou*)

15. Qual o (s) conservante (s) presente (s) na formulação?

16. A concentração do conservante é mencionada?

Sim Não

17. Qual a concentração?

18. Em que local é mencionada esta informação?

Dispositivo/Embalagem comercial Folheto instruções

Outro *Qual ?* _____

19. A menção “*O uso prolongado pode provocar tumefacção e congestão nasal persistente, contacte o seu médico*” é indicada no dispositivo?

Sim Não

20. Em que local é indicada?

Rótulo Folheto instruções

Anexo I I – Resposta do departamento de dispositivos médicos do INFARMED

Cara Sandra Alexandre,

No seguimento do email recebido em 14 de julho, cumpre a esta Autoridade Competente informar que a filosofia legislativa em que assentam os dispositivos médicos (DM) difere significativamente daquela que regulamenta os medicamentos.

A colocação no mercado de um dispositivo médico, pelo seu fabricante, com vista à sua distribuição e/ou utilização no mercado Europeu, de acordo com o quadro legislativo, deverão respeitar os requisitos previstos na Directiva 93/42/CE transposta para o direito nacional através do Decreto-Lei 145/09 de 17 de junho; o fabricante, antes de colocar o dispositivo médico no mercado Europeu deverá sujeitá-lo a um processo de avaliação da conformidade com tais requisitos conforme procedimento previsto também na legislação aplicável, com vista à aposição da marcação CE. Deve também elaborar a Declaração CE de Conformidade e notificar a Autoridade Competente onde está sedado ou todas as Autoridades Competentes onde disponibiliza o dispositivo, conforme estabelecido legalmente.

À Autoridade Competente cabe tomar todas as medidas necessárias para garantir que os dispositivos médicos existentes no seu mercado respeitam os requisitos de qualidade, segurança e desempenho funcional assegurando assim elevados níveis de segurança e protecção da Saúde Pública.

Face ao exposto, e ao contrário do que está previsto para os medicamentos, a um DM não se aplica a emissão de uma Autorização de Introdução no Mercado por parte da Autoridade Competente.

O documento comum aos medicamentos, o Resumo das Características do Medicamento, não se aplica também aos dispositivos médicos. Os dispositivos médicos, tal como estabelecido no ponto 13 do Anexo I do Decreto-Lei n.º 145/09 de 17 de junho, apresentam rotulagem e instruções de utilização (excepto nos casos previstos no ponto 13.3 do referido Anexo). Neste mesmo ponto da legislação, verifica-se que, nessa documentação, não é obrigatória a disponibilização de informação quanto à composição do produto pelo que, aconselhamos o contacto com os respetivos fabricantes/ distribuidores de cada produto no sentido de lhe ser possível obter a informação requerida.

Para esse efeito, deverá consultar o nome e morada do fabricante e/ou mandatário que deve constar da informação que acompanhe o dispositivo médico.

Com os melhores cumprimentos,

Susana Gama

Direção de Produtos de Saúde

Health Products Directorate

Anexo III – Artigo Científico

Uso de conservantes em apresentações de cloreto de sódio 0,9% para utilização tópica em pediatria

Sandra Alexandre ^a, Agostinho Cruz ^b, Jorge Aperta ^c

^a Mestrado em Aconselhamento e Informação em Farmácia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal

^b Mestrado em Aconselhamento e Informação em Farmácia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal

^c Serviços Farmacêuticos, Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E, Hospital Sousa Martins, Guarda, Portugal

RESUMO

As formulações de cloreto de sódio 0,9% para utilização tópica na população pediátrica são reconhecidas por muitos cuidadores e profissionais de saúde, como um componente essencial nos cuidados de saúde, prestados a esta população. No entanto, deve ser tida em conta a composição de cada apresentação farmacêutica, a fim de se averiguar quanto à presença de conservantes potencialmente perigosos e assim alertar os possíveis consumidores destes produtos.

Objectivos: O principal objectivo deste estudo foi a análise e avaliação da rotulagem e folheto de instruções das formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica em pediatria, a fim de averiguar a utilização de conservantes na sua formulação e por conseguinte a sua conformidade para comercialização.

Métodos: Foram seleccionadas 34 apresentações de venda livre de formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica, dispensadas em 20 farmácias, 5 parafarmácias e 6 hipermercados dos concelhos da Guarda e Covilhã. A sua avaliação ocorreu no período de Janeiro a Março de 2014, e foi utilizada para o efeito uma check-list de avaliação do produto.

Resultados: Das 34 apresentações farmacêuticas analisadas, apenas uma das apresentações não se encontrava descrita como dispositivo médico, mas sim como produto cosmético. Contudo quanto à marcação CE de conformidade, esta encontrava-se devidamente aposta em 94% das apresentações. No que às indicações terapêuticas diz respeito e como seria expectável, na sua maioria estas apresentações destinam-se em 51% dos casos para utilização nasal e em 33% dos casos para utilização oftálmica, sendo o modo de apresentação em gotas (88%) o mais encontrado para comercialização. No que à utilização de conservantes diz respeito, constatou-se a frequente omissão na rotulagem e /ou folheto de instruções da indicação quanto à presença de conservantes.

Conclusão: A omissão e alguma imprecisão quanto às informações contidas na rotulagem e/ou folheto de instruções das formulações analisadas, expõe os indivíduos mais susceptíveis e em especial a população pediátrica ao risco de reacções adversas e que por vezes podem ser fatais. Por outro lado também podem ocorrer complicações aquando do uso inadvertido destas formulações com conservantes, por portadores de lentes de contacto ou sem a devida esterilidade para utilização oftálmica.

Use of preservatives in presentations sodium chloride 0.9% for topical use in pediatrics

ABSTRACT

The formulations of sodium chloride 0.9% for topical use in the pediatric population are recognized by many caregivers and healthcare professionals, as an essential component in health care, provided to this population. However, it should be taken into account the composition of each pharmaceutical form to be examined for the presence of potentially harmful preservatives and possible to alert consumers of these products.

Objectives: The main objective of this study was to analyze and evaluate the labeling and instruction sheet formulations of sodium chloride 0.9% for topical application in pediatrics in order to ascertain the use of preservatives in its formulation and thus it's according to marketing.

Methods: 34 sales presentations free formulations of sodium chloride 0.9% for topical application, dispensed in 20 pharmacies, 5 drug stores and hypermarkets of 6 counties of Covilhã and Guarda were selected. The review took place from January to March 2014, and was used for this purpose a checklist of product evaluation.

Results: Of the 34 pharmaceutical products analyzed, only one of the presentations was not described as a medical device, but rather as a cosmetic product. However as the CE conformity marking, that person was duly bet in 94% of presentations. As regards the therapeutic indications, and as would be expected, the majority of these submissions are intended in 51% of cases for nasal use, and in 33% of cases for ophthalmic use, with the display mode drops (88%) of the more found to marketing. With the use of preservatives respect, it has been found in the frequent failure labels and / or instruction booklet indication of the presence of preservatives.

Conclusion: Omission and somewhat inaccurate the information in labeling and / or instruction booklet formulations analyzed, exposes people more vulnerable and in particular the pediatric population to the risk of adverse reactions and that can sometimes be fatal. On the other hand, they also when complications inadvertent use of these formulations with preservatives for contact lens wearers or without proper sterility occurs for ophthalmic use.

Introdução

Vários estudos têm sido efectuados quanto à utilização de conservantes em medicamentos. No entanto no que à população pediátrica diz respeito, vários são os autores que a têm considerado como “órfã terapêutica”.

Há mais de 100 anos que o pediatra americano Abraham Jacobi, reconheceu a importância da adequação farmacológica nas crianças, ao escrever “As crianças não são miniaturas dos adultos”¹. De facto, as crianças são diferentes e segundo a *Food and Drug Administration* (FDA) a população pediátrica encontra-se dividida em diferentes subpopulações (Tabela I). Esta divisão deve-se sobretudo à maturação dos processos fisiológicos e ao crescimento e desenvolvimento contínuo do organismo, desde o nascimento até à idade adulta.

Tabela I - Terminologia e limites etários em pediatria²

Sub-população pediátrica	Idade
RN pré-termo / Prematuro	IG < 38 semanas
RN de Termo / RN	0 – 27 dias (IG média = 40 semanas)
Bebé / Lactente	28 dias - 23 meses
Criança	2 - 11 anos
Adolescente	12 – 16 a 18 anos

RN = Recém-nascido; IG = Idade gestacional

O período neonatal é o mais curto mas o mais susceptível à ocorrência de riscos e que podem ser fatais, em especial para os prematuros. Por sua vez o período da adolescência, apesar de ser o período final do crescimento e de muitos dos indivíduos por volta dos 15-16 anos apresentarem estrutura idêntica à dos adultos, não deixa de ser contudo diferente na forma como estes indivíduos processam e respondem aos medicamentos, pois vários dos seus sistemas de órgãos ainda se encontram em profundas mudanças. A população pediátrica é caracterizada assim por ser uma população não homogénea e bastante dinâmica o que influencia significativamente a farmacocinética e farmacodinâmica, pois a interacção com os medicamentos, varia substancialmente ao longo das diferentes subpopulações pediátricas³.

A farmacocinética é influenciada pelas alterações de desenvolvimento e crescimento e estes efeitos são mais pronunciados durante os primeiros 6-12 meses de vida e têm sido referidos como “farmacocinética do desenvolvimento”⁴.

No que se refere à absorção, e mais precisamente à absorção inalatória, a taxa de ventilação respiratória nas crianças é significativamente superior à dos adultos (40-50%)⁵. Assim a exposição inalatória será superior em recém-nascidos e lactentes e normaliza por volta dos 10 anos.

A distribuição dos fármacos pelo organismo ocorre nos diferentes tecidos a velocidade diferente, dependendo da sua capacidade para atravessar as membranas. O facto de o recém-nascido apresentar um volume de água maior (Figura I), traduz-se num aumento do volume de distribuição para fármacos hidrossolúveis, o que determina a necessidade de uma maior dose inicial⁶. Pelo contrário, como o recém-nascido apresenta um menor compartimento adiposo, vai diminuir o volume de distribuição para fármacos lipossolúveis, que quando utilizados em recém-nascidos e lactentes, atravessam mais facilmente a barreira hematoencefálica, devido à sua imaturidade⁷.

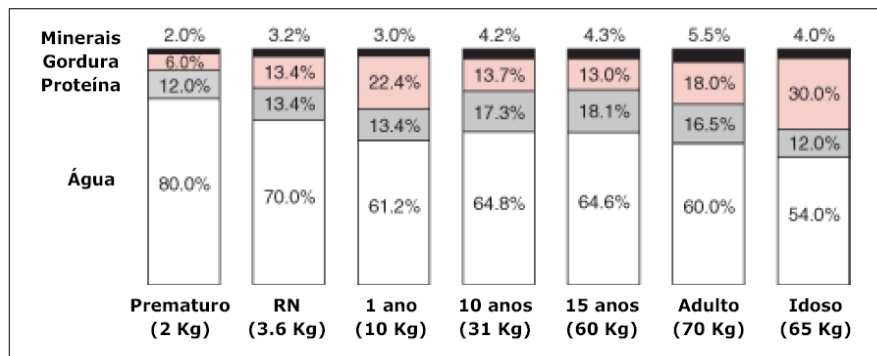


Figura I - Alterações na composição corporal em função da idade⁸

O fígado, para além dos pulmões, rins e tracto gastrointestinal, é o principal local de metabolização⁶. Contudo, os recém-nascidos apresentam dificuldades de metabolização, devido ao desenvolvimento parcial dos sistemas metabólicos enzimáticos e por essa razão muitos dos fármacos são metabolizados de forma diferente em adultos e crianças⁹.

A excreção renal de fármacos encontra-se prolongada nas crianças, especialmente em recém-nascidos durante a primeira semana de vida quanto mais jovem e imaturo for o organismo, maior será a semi-vida plasmática dos fármacos e por conseguinte a sua acumulação, conduzir a toxicidade^{1,10}.

Numa perspectiva farmacodinâmica, as diferenças entre adultos e crianças estão relacionadas com as funções dos receptores e são mais complexas que as farmacocinéticas, pois são mais difíceis de antecipar ¹¹.

Utilização de conservantes em formulações de cloreto de sódio 0,9%

O desenvolvimento de formulações especialmente as pediátricas, constitui um desafio para a indústria farmacêutica, uma vez que os riscos da exposição a determinados excipientes, está na maioria das vezes relacionado com a idade e a maturação dos órgãos. Assim os excipientes podem permanecer no corpo humano, durante um longo período de tempo e em alguns casos activar o sistema imunitário, levando à ocorrência de alergias ou reacções anafiláticas ^{12,13}.

Quanto às formulações de cloreto de sódio 0,9% ou mais conhecidas, por soro fisiológico são soluções isotónicas na qual o soluto é o cloreto de sódio e o solvente a água destilada. Há no entanto a considerar a possibilidade de estarem incluídos na sua composição outros excipientes. Os conservantes de sais de amónio quaternário, como o cloreto de benzalcónio, são na sua grande maioria os mais utilizados, mesmo que muitas das vezes não sejam devidamente referenciados.

Assim o uso de novos excipientes em pediatria deve ser justificado através da realização de estudos pré-clínicos apropriados. No entanto a problemática reside nos excipientes já existentes, uma vez que muitos dos que são utilizados rotineiramente em fármacos destinados à população pediátrica têm sido associados a um elevado número de riscos toxicológicos e levantam problemas quanto à sua utilização em lactentes e crianças ¹⁴⁻²⁵.

Por esta razão, a Food and Drug Administration (FDA) declara que todos os efeitos tóxicos que ocorram nas diferentes subpopulações pediátricas e que resultem da presença de determinados excipientes numa formulação sejam devidamente mencionados ²⁶. Por outro lado, é importante também que os profissionais de saúde, particularmente os que têm a responsabilidade de seleccionar e administrar medicação a esta população pediátrica, analisem a composição de todos os medicamentos a administrar, quer ao nível dos princípios activos, quer ao nível dos excipientes ¹².

Cloreto de benzalcónio

O cloreto de benzalcónio ou também conhecido por BKC é uma mistura de cloretos de alquil benzil dimetil amónio de fórmula geral $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R] Cl$ (Figura II), onde R representa uma mistura de alquilos, que começam em $n-C_8H_{17}$ e se estendem a $n-C_{12}H_{25}$, $n-C_{14}H_{29}$ e $n-C_{16}H_{33}$ ²⁷.

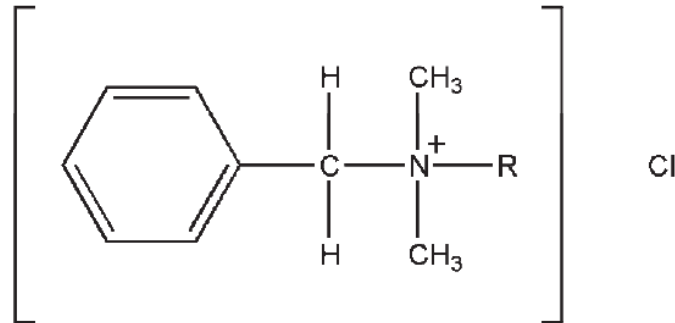


Figura II - Fórmula estrutural do cloreto de benzalcónio²⁷

No entanto, o cloreto de benzalcónio é um dos excipientes que requer alguma atenção aquando do seu uso em formulações farmacêuticas. São já vários os estudos e autores que o descrevem como sendo um excipiente que apresenta graves reacções adversas aquando da sua utilização, tanto em pediatria como em formulações para adultos. A ototoxicidade pode ocorrer na orelha, quando o cloreto de benzalcónio é aplicado. No entanto um contacto prolongado com a pele pode causar irritação e hipersensibilidade^{28,29}. O cloreto de benzalcónio é também conhecido por causar broncoespasmo em alguns asmáticos, quando utilizado em soluções de nebulização³⁰⁻³². No que se refere à sua utilização em oftalmologia o cloreto de benzalcónio, não é adequado para utilização como um conservante em soluções que tenham como finalidade o armazenamento ou lavagem de lentes de contacto, pois este pode ligar-se às lentes e mais tarde produzir toxicidade ocular³³. Soluções de concentração superior a 0,03% que entrem no olho requerem atenção médica imediata²⁷. Irritação local da garganta, do esófago, do estômago e do intestino podem ocorrer após contacto com soluções de concentração superior a 0,1%.

A dose oral fatal do cloreto de benzalcónio em humanos é estimada entre 1-3 gramas. Os efeitos adversos a seguir à ingestão oral incluem vómitos, colapso e coma,

sendo que doses tóxicas levam à paralisia dos músculos respiratórios, dispneia e cianose²⁷.

Comercialização de formulações de cloreto de sódio 0,9%

As soluções de irrigação, e as soluções com a finalidade de lavagem mecânica ou oftálmica à base de cloreto de sódio a 0,9%, são consideradas um dispositivo médico e classificadas na classe de menor risco (classe I). Assim devem obedecer a algumas normas impostas pelas directivas e decretos-lei tanto a nível europeu como nacional.

A filosofia legislativa em que assentam os dispositivos médicos, difere significativamente daquela que regulamenta os medicamentos, não se aplicando para estes a emissão de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), mas apenas uma declaração CE de conformidade³⁴. Assim a colocação no mercado europeu de um dispositivo médico, deve respeitar os requisitos previstos na Directiva 93/42/CE, transposta para a directiva 2007/47/CE e para o direito nacional através do Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho, Decreto-Lei nº 76/2006, de 27 de Março e Decreto-Lei nº 30/2003, de 14 de Fevereiro.

No que ao fabricante do dispositivo médico diz respeito, este antes de colocar o respectivo dispositivo médico no mercado, deverá sujeitá-lo a um processo de avaliação de conformidade, com vista a aposição da marcação CE³⁴⁻³⁶. Na avaliação da conformidade do dispositivo médico, participa para além do fabricante também uma entidade avaliadora externa e independente, designada organismo notificado. A esta autoridade cabe tomar as medidas que achar necessárias, para garantir que os dispositivos médicos existentes no mercado, respeitam os requisitos de segurança e qualidade para a saúde pública.

Como prova da avaliação e da conformidade com a legislação, em todos os dispositivos exceptuando os feitos por medida, é aposta a marcação CE, acompanhada de 4 dígitos, que representam o código de identificação da entidade de avaliação. A marcação CE, deve ser aposta pelo fabricante de modo visível, legível e indelével no dispositivo médico, na sua embalagem esterilizada, instruções de utilização e embalagem comercial se praticável³⁶⁻³⁸.

No que ao soro fisiológico para aplicação oftálmica diz respeito, este necessita de ser estéril, considerando a vulnerabilidade deste órgão. Assim na rotulagem do soro fisiológico com a finalidade de utilização oftálmica, deve existir a indicação de que este foi sujeito a esterilização, pois com alguma frequência existe uma utilização indevida de soro fisiológico não estéril para uso oftálmico, nomeadamente para limpeza de lentes de contacto ³⁹. Quanto a informação mais específica e detalhada em relação ao dispositivo médico, o RCM, utilizado para os medicamentos é outro dos documentos que não se aplica aos dispositivos médicos, estando estes tal como estabelecido no Anexo I do Decreto-Lei 145/2009, de 17 de Junho, apenas sujeitos a apresentarem rotulagem e instruções de utilização, onde constem as informações necessárias para a correcta utilização com segurança do respectivo dispositivo médico. Assim e no que à rotulagem e às instruções de utilização diz respeito, e segundo o Decreto-Lei 76/2006, de 27 de Março estas devem ser redigidas obrigatoriamente em língua portuguesa, independentemente de se destinarem ou não a uma utilização profissional e de se apresentarem redigidas noutras línguas ^{37,38}.

Todos os dispositivos médicos devem ser acompanhados de um folheto de instruções, sem prejuízo de não ser incluído para os dispositivos médicos da classe I (da qual o soro fisiológico faz parte), desde que a respectiva segurança de utilização esteja garantida sem ele ³⁶.

É concluído assim que o INFARMED, como autoridade competente deve alertar os profissionais de saúde e os consumidores para a necessidade de lerem com atenção a rotulagem e/ou outras informações que sejam cedidas pelo fabricante, a fim de existir uma escolha o mais informada e consciente possível.

Objectivos

Esta análise tem como principal objectivo a avaliação da rotulagem e do folheto de instruções das formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica. Assim pretende-se conhecer qual a resposta principalmente da população pediátrica à presença de conservantes nestas formulações.

Os objectivos delineados para esta dissertação e que passam pela análise e avaliação da respectiva rotulagem são os seguintes:

- Identificar e quantificar as apresentações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica, quanto ao seu local de venda/dispensa;
- Identificar e quantificar as apresentações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica, quanto à sua conformidade (marcação CE);
- Identificar e quantificar as apresentações que mencionem no rótulo e/ou folheto de instruções que contém conservantes;
- Identificar e quantificar as formulações quanto à presença de conservantes e à faixa etária a que se destinam;
- Diferenciar a concentração de conservantes no que respeita à indicação farmacêutica das formulações;
- Diferenciar a concentração de conservantes no que respeita ao modo de apresentação das formulações.

Com estes objectivos é pretendido esclarecer até que ponto as formulações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica estão de acordo com o estipulado regulamentarmente e assim averiguar se possuem na sua composição conservantes que estejam descritos como prejudiciais sobretudo na população pediátrica.

Métodos

Seleccionamos 34 apresentações de cloreto de sódio 0,9% para aplicação tópica, disponíveis em 20 farmácias, 5 parafarmácias e 6 hipermercados dos concelhos da Guarda e Covilhã. As 20 farmácias foram seleccionadas mediante o critério de possuírem pelo menos um produto diferente de todas as outras, e caso mais que uma apresentasse o mesmo produto, foram seleccionadas por conveniência analisando a proximidade entre as mesmas, ainda que houvesse o cuidado de envolver farmácias em ambiente rural e urbano. As parafarmácias e hipermercados, foram seleccionadas mediante os mesmos critérios que foram utilizados para as farmácias, sendo que os hipermercados, como na sua maioria possuem lojas em ambos os concelhos, foram seleccionados mediante conveniência de proximidade, pois possuem os mesmos produtos para venda quer nas lojas localizadas no concelho da Covilhã quer nas lojas

localizadas no concelho da Guarda. A amostra incluiu formulações dispensadas nestes vários locais e com formas farmacêuticas e modos de apresentação diferentes (Tabela II).

No período de Janeiro a Março de 2014, foram analisadas as 34 apresentações de marcas comerciais diferentes, no que à rotulagem e folheto de instruções diz respeito e como instrumento de recolha de informação foi utilizada uma check-list de avaliação do produto.

Foram anotados os dados acerca da presença ou ausência de conservantes na formulação, bem como dados resultantes da avaliação de conformidade da formulação para venda. Nos casos de dúvida e de forma a esclarecer melhor alguma da informação, nomeadamente no que à presença de conservantes diz respeito, foram contactados os respectivos fabricantes e/ou distribuidores do produto e posteriormente o departamento de dispositivos médicos do INFARMED.

Resultados

Os resultados obtidos, reflectem a realidade dos dispositivos médicos vendidos em espaços dirigidos de saúde (farmácias e parafarmácias), e em espaços indiferenciados de consumo (hipermercados).

A amostra, tal como ilustra o Gráfico I, é constituída por 34 apresentações comerciais, sendo que 24 apresentações (71%), são vendidas e/ou dispensadas em espaços dirigidos de saúde (farmácias e parafarmácias) e 10 apresentações (29%), são vendidas em espaços indiferenciados de consumo (hipermercados).

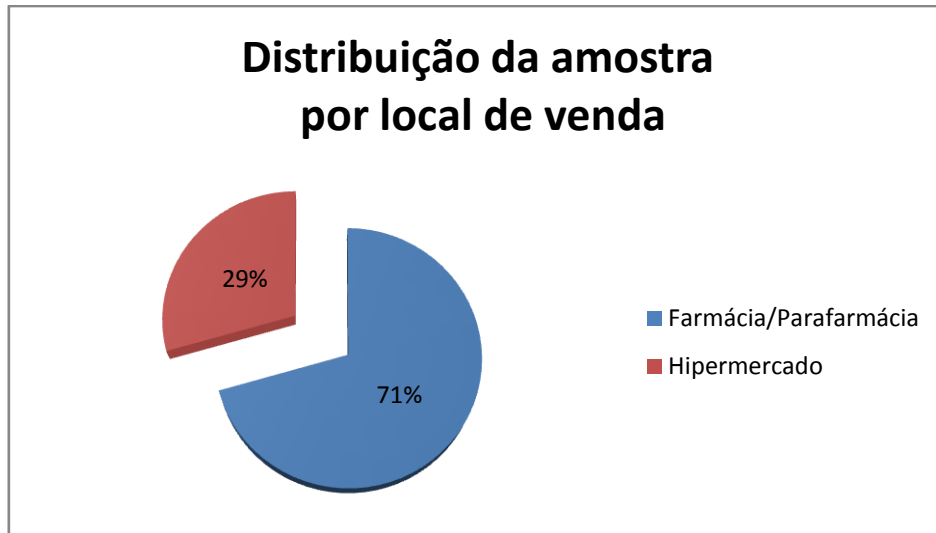


Gráfico I - Distribuição da amostra relativamente ao local de venda

Quanto às apresentações comerciais, que foram analisadas, estas encontram-se descritas na Tabela II, e da totalidade das 34 apresentações, 50% apresentam-se em doses individuais (unidoses) e outras 50% apresentam-se em recipiente multidose (recipiente único).

Tabela II – Apresentações de cloreto de sódio 0,9% que compõem a amostra analisada.

Apresentações farmacêuticas de cloreto de sódio 0,9%			
	Nome comercial	Modo de apresentação	Volume Apresentação
Dispensadas em espaços dirigidos de saúde (Farmácia/Parafarmácia)	Unimer Pediatric	Multidose (recipiente único)	100 ml
	Uriage - Isophy	Doses individuais	5 ml
	Physiodose	Doses individuais	5 ml
	Mustela	Doses individuais	5 ml
	Physioclean	Doses individuais	2,5 ml
	Medical	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Holon Basic	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Holon Basic	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico Plural	Multidose (recipiente único)	30 ml
	Soro fisiológico Alifar	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Soro fisiológico Alvita	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico Alvita	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Nasalmer	Multidose (recipiente único)	30 ml
	Ecotainer	Multidose (recipiente único)	250 ml
	Fluirespira	Doses individuais	5 ml
	Libenar	Doses individuais	5 ml
	Physiologica	Doses individuais	5ml
	Narhinel	Doses individuais	5 ml
	Cloreto de sódio 0,9% Labesfal	Multidose (recipiente único)	100 ml
	Soro fisiológico B.Braun	Multidose (recipiente único)	100 ml
Soro fisiológico Basi	Multidose (recipiente único)	1000 ml	

	Soro fisiológico adulto Well's	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico infantil Well's	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico Well's	Multidose (recipiente único)	100 ml
Dispensadas em espaços indiferenciados de consumo (hipermercados)	Soro fisiológico Pingo Doce	Multidose (recipiente único)	100 ml
	Soro fisiológico Mercurochrome	Doses individuais	5ml
	Soro fisiológico Selection	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Soro fisiológico Continente	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Soro fisiológico Dia Baby	Doses individuais	5 ml
	Corine de Farme	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico Pommette	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico AGA	Multidose (recipiente único)	60 ml
	Soro fisiológico Baby Pão de Açúcar	Doses individuais	5 ml
	Soro fisiológico Johnson's Baby	Multidose (recipiente único)	125 ml

Analisando o volume das apresentações comerciais, verificou-se, que a maioria destas possuiu um volume de 5 ml (47%), tal como ilustra o Gráfico II. Contudo o volume de apresentação não é o mais relevante, pois sobretudo nas apresentações em recipiente de dose única, o volume pode variar, mas as informações contidas na rotulagem de uma apresentação de 30 ml ou 100 ml é igual se da mesma marca comercial se tratar.

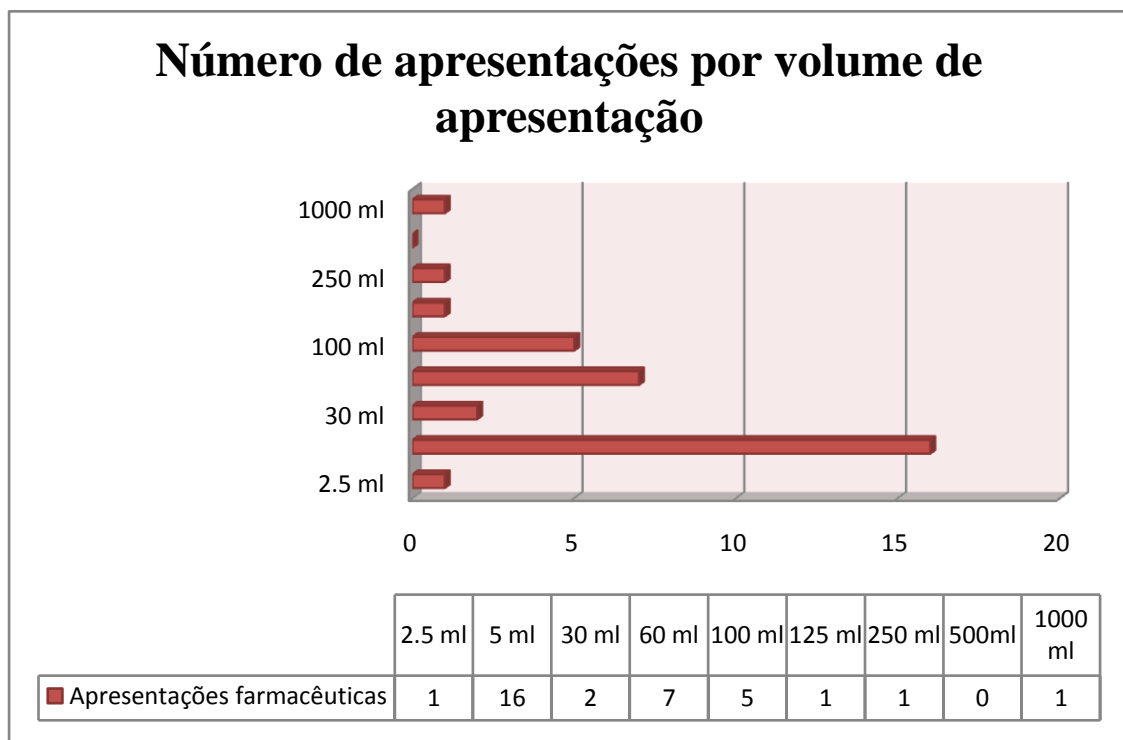


Gráfico II - Número de apresentações farmacêuticas relativamente ao volume de apresentação

Quanto ao prazo de validade, todas as apresentações farmacêuticas avaliadas, especificam uma determinada data de validade (mês e ano). Contudo só 3 das apresentações comerciais (9%) especificam também o facto de o prazo de validade cessar ao fim de 7 dias de abertura.

A distribuição das apresentações relativamente à forma farmacêutica, e tal como ilustra o Gráfico III faz-se da seguinte forma: 30 são apresentações em gotas (88%), 2 são apresentações em spray (6%) e outras 2 são soluções para irrigação (6%).

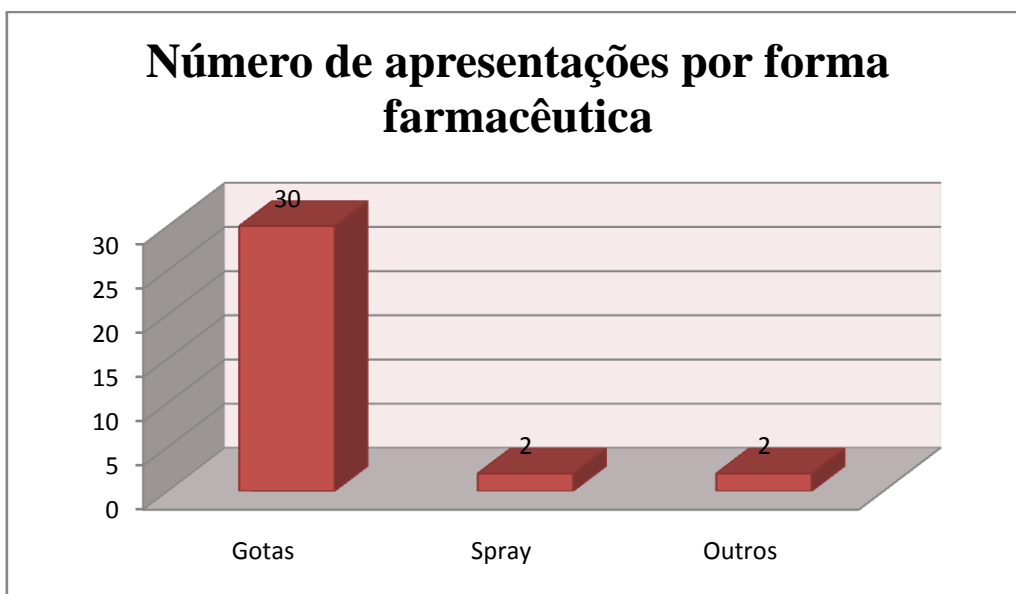


GRÁFICO III - Número de apresentações farmacêuticas relativamente à forma farmacêutica

Quanto à rotulagem e ao folheto de instruções, verificou-se que das 34 apresentações comerciais analisadas, 33 (97%) apresentam a rotulagem e o folheto de instruções (quando aplicável), redigidos em Língua Portuguesa e apenas 1 (3%), não apresenta estes elementos redigidos em Língua Portuguesa.

Quanto à indicação farmacêutica (Gráfico IV), verificou-se que a maioria das apresentações se destina ao uso nasal (51%), e ao uso oftálmico (33%). Para além destas indicações, algumas das apresentações, mesmo que em menor número são ainda indicadas para uso otológico, ou mesmo de limpeza e/ou irrigação.

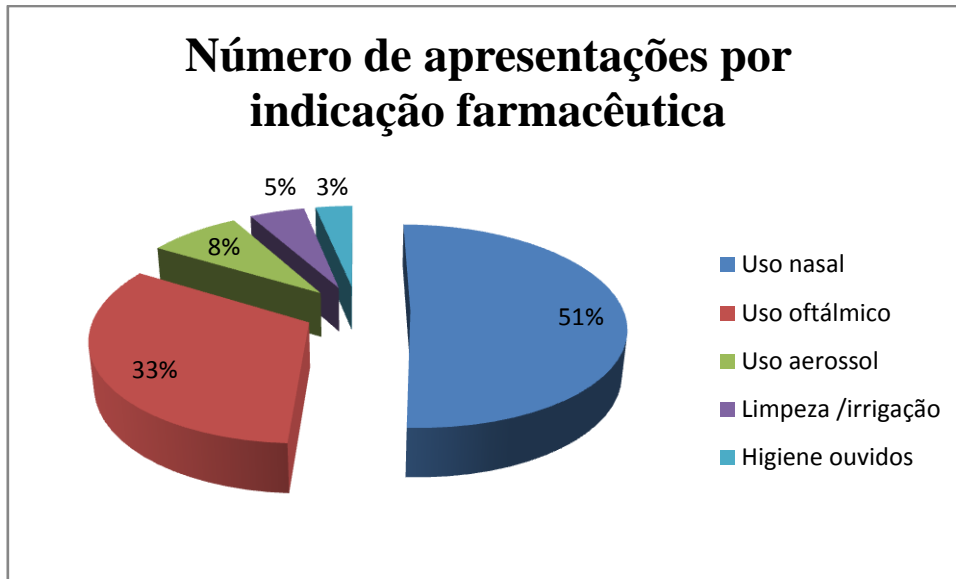


Gráfico XV - Número de apresentações farmacêuticas relativamente à sua indicação farmacêutica

No que à faixa etária diz respeito e tal como ilustra o Gráfico V, verificou-se que das 34 apresentações, 41% são indicadas para uso em pediatria, mas contudo um número muito próximo, 13 apresentações (38%) não especificam para que faixa etária se destinam.

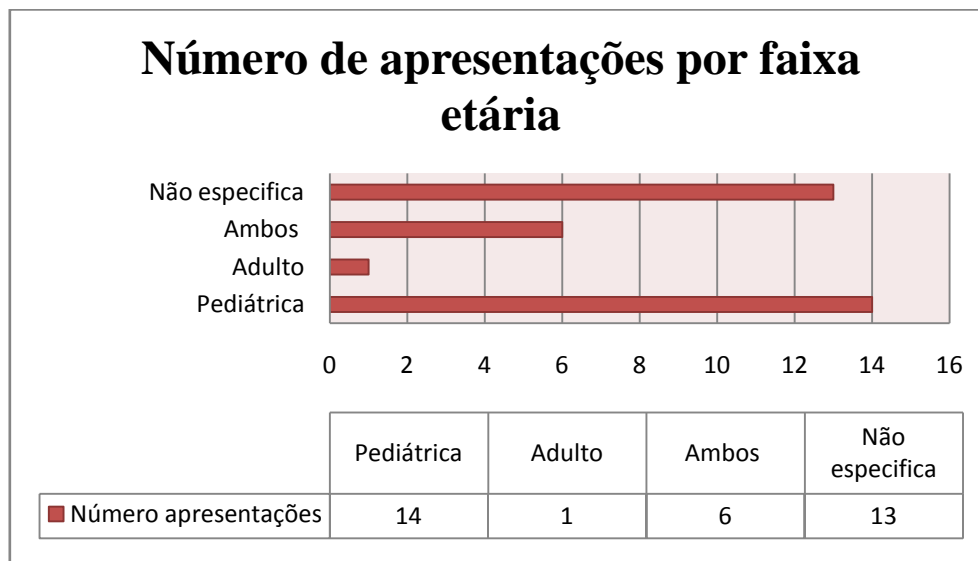


Gráfico V- Número de apresentações farmacêuticas relativamente à faixa etária a que se destinam

Quanto à esterilidade das apresentações farmacêuticas, para uso oftálmico, que foram contabilizadas em 20 unidades, verificou-se que apenas 19 são estéreis, sendo que uma não específica se é ou não estéril.

Analisando os dispositivos médicos, quanto à marcação CE, verificou-se que das 34 apresentações analisadas, 32 ou seja 94%, apresentam a respectiva marcação CE de conformidade e apenas 2 apresentações não a ostentam. No entanto, das 32 apresentações que ostentam a respectiva marcação (Gráfico VI), 49% ou seja 29 apresentações ostentam esta marcação na embalagem comercial, 19 apresentam a marcação na embalagem esterilizada e apenas 11 ou seja 19% apresentam a respectiva marcação no folheto de instruções.

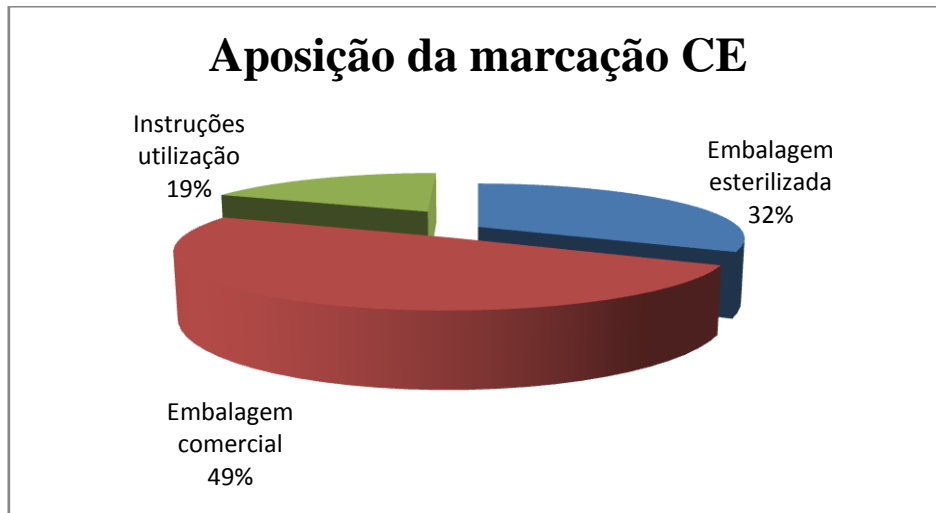


Gráfico VI - Locais de aposição da marcação CE, nas respectivas apresentações farmacêuticas

No que se refere à utilização de conservantes nas apresentações farmacêuticas, e analisando o Gráfico VII verificou-se que na sua maioria, 76% das apresentações farmacêuticas analisadas não especificavam o uso de conservantes, sendo que só 8 das 34 apresentações, ou seja 24% referiam junto à respectiva composição a expressão “*sem conservantes*”.

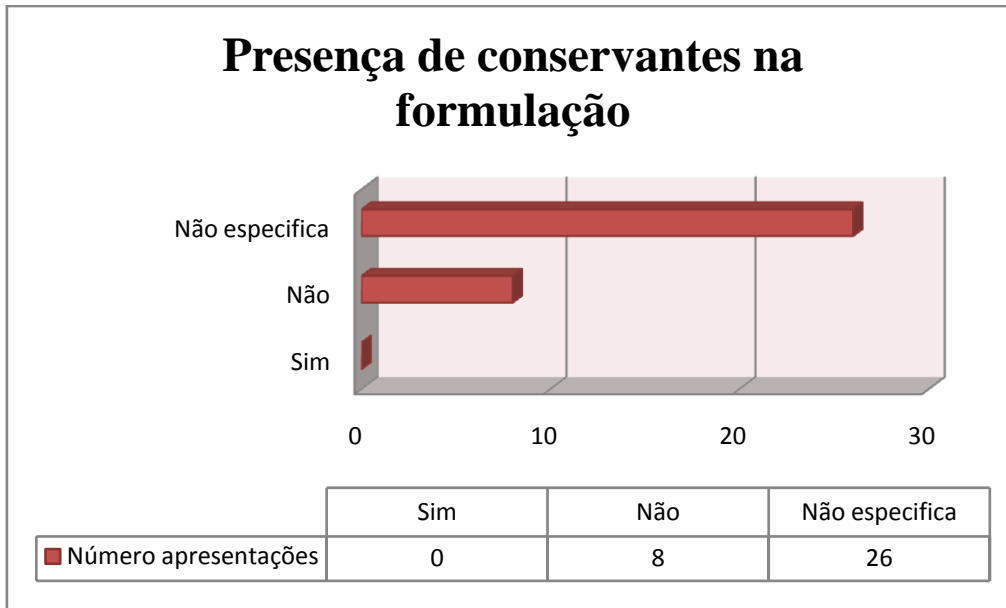


Gráfico VII – Número de apresentações farmacêuticas relativamente à presença de conservantes na formulação

Uma vez que nenhuma das apresentações referiu que possuía conservantes na sua composição, as questões que constavam da check – list de avaliação, e que passavam por saber quais os conservantes que estavam presentes na formulação, bem como a concentração utilizada e o local onde esta informação era mencionada, não puderam ser avaliadas. Por conseguinte não se obtendo dados estatísticos acerca deste assunto, a presença da menção “*O uso prolongado pode provocar tumefacção e congestão nasal persistente, contacte o seu médico*”, não se verificou aposta em nenhuma das 34 apresentações analisadas, pois apenas faria sentido a sua utilização aquando da referência à presença de conservantes na formulação e em especial do cloreto de benzalcónio.

Discussão

Centrando-nos agora de uma forma mais detalhada, na análise e discussão dos resultados obtidos através da aplicação da respectiva check-list de avaliação, constata-se que em relação à amostra propriamente dita, esta contempla um maior número de apresentações farmacêuticas analisadas em farmácias e parafarmácias do que em hipermercados. Esta diferença, deve-se assim a alguns critérios que embora distintos se podem complementar uns aos outros. Um dos critérios passa pelo número de hipermercados analisados ser menor que a totalidade de farmácias e parafarmácias analisadas e de por conseguinte e tal como ilustra a Tabela II, a maioria ou quase totalidade das apresentações que são vendidas em hipermercados serem apenas as denominadas marcas brancas.

No que ao modo e volume de apresentação das formulações diz respeito, verificou-se que apesar de não ser propositadamente efectuado, a percentagem de formulações analisadas foi de 50% tanto para as apresentações em doses individuais como para as apresentações em recipiente único. No entanto quanto ao volume de apresentação, tal facto já não se verificou, pois se por um lado as formulações em doses individuais (17 apresentações) se centravam na sua quase totalidade num volume de 5 ml, as formulações que foram analisadas e que estavam acondicionadas em recipiente único centravam-se na sua maioria entre os 60 e 100 mililitros. Perante esta diferença entre volumes de apresentação, e uma vez que não foram obtidos resultados quanto à presença de conservantes, fica na expectativa se aquando da utilização destes nas formulações, e tendo por base a presença do mesmo princípio activo, mas volumes de apresentação diferentes, esta utilização é efectuada mediante valores tabelados de uma determinada concentração de conservante ou se por valores padrão de mínimos e máximos consoante o respectivo volume de apresentação.

Quanto ao prazo de validade, e ao contrário do que seria espectável de avaliar, apenas 3 das 34 apresentações analisadas referem para além da data de validade, o facto de após 7 dias de abertura cessar o seu prazo. Todas as outras apresentam somente uma data de validade (mês/ano) que apenas mais não indica que o tempo de conservação das formulações enquanto fechadas. Assim, seria importante então que da rotulagem fizesse parte a informação, acerca do tempo limitado de validade que as formulações

apresentam após abertura. Juntando o facto de que a totalidade das apresentações em recipiente único, não referem especificamente se apresentam ou não conservantes nas suas formulações, é espectável que muitos utilizadores, seguindo apenas como indicação a validade aposta e correspondente ao mês e ano, utilizem formulações com o prazo de validade expirado, e tenham assim de lidar com possíveis reacções adversas que dessa utilização possam advir.

Quanto às indicações farmacêuticas é notória a predominância da indicação destas formulações para uso nasal e oftálmico. Este facto vem assim reafirmar dois grandes pilares acerca destas formulações. Em primeiro lugar, vem constatar que o objectivo dos fabricantes e distribuidores, está a ser bem conseguido e em segundo lugar vem mostrar a visão do consumidor. Se por um lado os fabricantes e distribuidores querem dar a transparecer que o soro fisiológico é um “medicamento” muito utilizado para os vulgares resfriados ou gripes, por outro este facto vem também reafirmar que na sua grande maioria o consumidor, o tende a identificar como um agente de limpeza nasal e oftálmica. No entanto, reportando agora esta visão do consumidor para a utilização de soro fisiológico a nível oftálmico, deparamo-nos muitas das vezes com a situação da utilização indevida de soro fisiológico a nível oftálmico sem a devida esterilização. Nesta investigação em particular esse mesmo facto apesar de quase não perceptível também se verificou, pois das 20 apresentações analisadas 1 apresenta como indicação o uso oftálmico, mas nada refere acerca da sua esterilidade. Contudo e analisando agora esta única apresentação, mais detalhadamente, descobrimos que da sua rotulagem faz referência a seguinte menção “Produto Cosmético”. Juntando a tudo isto, acresce ainda o facto de a respectiva apresentação ser indicada também para a faixa etária pediátrica. Assim e uma vez que esta formulação se encontra a ser comercializada, num determinado hipermercado, fica a dúvida de que, na maioria das vezes o consumidor quando adquire esta apresentação, o faz por pensar que está a adquirir um suposto dispositivo médico e não imagina que está a adquirir um produto, que segundo a legislação é classificado como um produto cosmético.

No que à forma farmacêutica diz respeito, verificou-se que na sua grande maioria as apresentações farmacêuticas analisadas encontram-se na forma de gotas em detrimento da forma farmacêutica em spray. Como para muitos outros casos, também para este em específico, o consumidor tende ainda a preferir na sua grande maioria formulações em gotas e a indústria farmacêutica por sua vez e perante tudo isto tende a

continuar assim a lançar no mercado formas farmacêuticas de soro fisiológico em gotas em detrimento de outras formas farmacêuticas.

Reportando agora a análise das diversas formulações para a utilização pelas diferentes faixas etárias, e tendo em conta que apenas poucas das apresentações avaliadas possuíam folheto de instruções, é espectável que a informação presente apenas na rotulagem e/ou embalagem comercial seja mais escassa. No entanto neste caso em particular tornou-se preocupante o facto de na sua grande maioria as apresentações farmacêuticas não indicarem no respectivo rótulo, ainda que de uma forma mais abreviada a indicação para que faixa etária se destinam. Assim e considerando especialmente as apresentações em recipiente único e denominadas formulações de marca branca, verificamos que para além de não especificarem esta informação acerca da faixa etária a que se destinam, são adquiridas na maioria das vezes como qualquer outro produto comprado num vulgar hipermercado. O utilizador é assim completamente desconhecido, e quanto ao aconselhamento farmacêutico, como não existe interferência de nenhum profissional de saúde aquando da aquisição, este é completamente nulo. A falta de informação e esclarecimento e uma utilização indevida por parte de muitos consumidores, associada ao facto de em alguns casos a rotulagem não estar redigida em Língua Portuguesa, pode levar à ocorrência de graves reacções adversas.

Analisando agora os resultados obtidos, mas de uma perspectiva mais regulamentar, e de acordo com os requisitos previstos na Directiva 93/42/CE, transposta para a legislação nacional através do Decreto-lei nº 145/2009 de 17 Junho, todas as formulações colocadas no mercado Europeu, e que sejam classificadas como dispositivo médico, devem sujeitar-se a uma avaliação de conformidade, com vista à aposição da sua respectiva marcação CE. No que às apresentações analisadas e à respectiva marcação CE diz respeito, verificou-se que nem sempre esta marcação se encontra aposta no dispositivo. Assim das 34 apresentações analisadas apenas 32 apresentam esta marcação de conformidade, sendo que uma das duas apresentações que não a ostenta e apesar de tudo indicar que é uma formulação classificada como um dispositivo médico é reconhecida como produto cosmético. No entanto, muitos destes produtos são considerados e classificados como produtos fronteira. Estes produtos, devem ser avaliados por legislação mais exigente e neste caso específico entre cosméticos e dispositivos médicos, devem ser avaliados à luz da legislação aplicável aos dispositivos médicos e aos cosméticos.

No que aos locais de aposição da marcação CE diz respeito, e analisando o facto de a maioria das apresentações não possuir folheto de instruções, o local onde é aposta a marcação CE de conformidade em maior percentagem é respectivamente na embalagem comercial (49%), seguida da embalagem esterilizada. Estes valores justificam-se assim, devido ao facto de apesar de terem sido analisadas igualmente o mesmo número de formulações acondicionadas em recipientes unidoses e acondicionadas num recipiente único, estas últimas apenas apresentarem rotulagem e muita raramente folheto de instruções, levando à aposição da respectiva marcação CE de conformidade unicamente na embalagem comercial. Não obstante a este facto, as formulações acondicionadas em recipientes unidoses também irão contribuir para o aumento desta percentagem, pois apesar de a respectiva marcação CE se encontrar aposta em cada uma das embalagens esterilizadas, é aposta também na embalagem comercial.

Para além da respectiva marcação CE de conformidade, também a rotulagem e as instruções de utilização estão referenciadas na legislação aplicável a estes produtos, como tendo que estar redigidas em Língua Portuguesa.

Quanto aos resultados obtidos acerca da utilização de conservantes, verificamos pela análise dos dados recolhidos que estes não foram os mais satisfatórios possíveis. Assim e ao que às formulações acondicionadas em recipiente único, diz respeito verificamos que quanto à presença de conservantes nada era mencionado na sua rotulagem. Contudo, muitas destas formulações quando analisadas em relação à sua indicação farmacêutica referiam poder ser usadas a nível oftálmico, mesmo não mencionando a questão da utilização ou não de conservantes. Assim persiste a dúvida quanto a esta questão, pois um dos dispositivos analisados, apesar de não especificar se possui ou não conservantes e de não ser estéril é indicado para limpeza das pálpebras. Centrando agora a investigação nos dispositivos acondicionados em unidoses, verificamos por seu lado que a situação em alguns destes casos é diferente. Assim e apesar de o produto especificar na respectiva rotulagem que não contém conservantes e é estéril, em algumas formulações analisadas apresentava a indicação de que se deve evitar o contacto directo com os olhos. Perante isto é colocada a questão, do porquê da indicação de evitar o contacto do produto com os olhos, uma vez que aquando das apresentações acondicionadas em recipiente único e não sendo estas estéreis esta indicação nunca foi descrita em nenhuma rotulagem analisada.

Quanto à presença de conservantes na formulação, verificou-se que nenhuma possuía conservantes na sua formulação. Contudo e analisando os poucos estudos existentes verificou-se que as reacções adversas relativas à presença destes constituintes em formulações deste género é descrita. Perante tudo isto, tomou-se por iniciativa contactar os respectivos fabricantes e ou mandatários destas mesmas apresentações. Assim solicitou-se a cada um dos respectivos fabricantes, a disponibilização da respectiva composição do dispositivo médico de forma detalhada a fim de se confirmar que da sua composição não fazia parte nenhum conservante, mesmo que referenciado como possuindo outra indicação farmacêutica. Após vários contactos e como não se obteve nenhuma resposta por parte destas entidades, foi contactada posteriormente a entidade competente do INFARMED, na pessoa do departamento de dispositivos médicos. Como resposta obtivemos que a disponibilização de informação quanto à composição do produto na rotulagem e no respectivo folheto de instruções, não é obrigatória e que esta informação apenas nos poderia ser dada pelo respectivo fabricante ou mandatário do dispositivo médico.

Assim as questões relativas à presença de conservantes, bem como à concentração empregue em cada formulação não obtiveram nenhuns resultados, deixando-nos na expectativa de qual a realidade que iríamos encontrar no caso de termos obtido uma resposta por parte do fabricante de cada um dos dispositivos médicos.

Conclusão

Durante muito tempo, pouco tem sido feito para avaliar os dispositivos médicos, à base de cloreto de sódio 0,9% na população pediátrica. Apesar de mais recentemente terem sido publicadas várias directivas e decretos-lei para alterar esta situação, até à data, os níveis de segurança de muitos excipientes, quando utilizados e destinados a esta população ainda não foram estabelecidos.

No que se refere ao estudo em questão constatou-se que na sua quase totalidade as formulações não apresentavam indicação quanto à presença ou ausência de conservantes e das que referiam não possuir conservantes, nada ficou esclarecido, pois nunca se obteve confirmação por parte dos respectivos fabricantes ou responsáveis pela colocação no mercado, dos constituintes que na realidade eram utilizados em cada uma das formulações.

Conclui-se assim que como as informações são escassas para a totalidade das formulações analisadas, o consumidor fica pouco esclarecido e informado acerca deste assunto e muitas das vezes este adquire os produtos um pouco à mercê das suas preferências ou crenças. Estas omissões ou imprecisões de informação, quanto à utilização de conservantes podem expor os indivíduos mais vulneráveis a um maior risco de reacções adversas, decorrentes da sua presença na formulação.

Assim por seu lado a indústria farmacêutica, devia no entanto justificar, cuidadosamente cada excipiente utilizado principalmente em formulações para a população pediátrica, mesmo que a composição seja idêntica à da população adulta. Tendo em conta assim tudo o que anteriormente foi exposto, conclui-se que principalmente a população pediátrica devia ser protegida pela inclusão na rotulagem e/ou folheto de instruções da maior quantidade de informação possível acerca da composição da formulação, e em especial informação relativa à concentração de cada um dos excipientes presentes, bem como de informações específicas sobre a utilização de determinados excipientes que podem ser prejudiciais quando presentes em formulações farmacêuticas destinadas a esta população. Estes factores são cruciais para a prevenção/redução de efeitos adversos indesejáveis associados a determinados excipientes. É necessário continuar a investigar mais detalhadamente sobre as potenciais consequências da utilização de conservantes, nas formulações de cloreto de sódio 0,9%,

pois devido às várias tragédias na população pediátrica associadas aos excipientes, ao longo dos tempos considera-se importante promover uma maior e melhor regulamentação das formas farmacêuticas administradas a este grupo populacional.

Sendo evidente depois de tudo isto a importância dos estudos nesta área, este trabalho consistiu num esforço inicial para analisar as formulações dispensadas em farmácias, parafarmácias e hipermercados e que apesar de analisadas em duas zonas distintas do interior do país, podem ser comercializadas por todos os estabelecimentos de Portugal Continental.

Referências Bibliográficas

1. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al., Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*; 2003;1157-1167.
2. ICH E11 (2001) ICH Topic E 11 - CPMP/ICH/2711/99 - Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, EMEA ed.,2001
3. Osuntokun B., Clinical trials in pediatrics: The drug delivery dimension. *Advanced drug delivery reviews*; 2006:90-105.
4. Zwart, L.L. et al, Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. *Reg Tox Pharm*, 2004: 282-309
5. Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B. (2004) Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics*.;113(4 suppl);973-983.
6. Blaho, K., Pharmacological considerations for the pediatric patient. *Optom Clin*; 1996; 61-90.
7. DiPiro, J., *Pharmacotherapy: A Pathophysiological Approach*. New York: McGraw- Hill; 2005.
8. Puig, Body composition and growth. *Nutrition in Pediatrics*; 1996.
9. Kimble MA, Young LY., *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 5th ed. Vancouver, WA: Lippincott Williams & Wilkins; 1992.
10. Conroy, Paediatric pharmacy-drug therapy. *Hospital Pharmacist*; 2003: 49-57.
11. Bertz, R., Use off in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin. Pharmacokinet*; 1997: 210-258.
12. Sagraves, Paediatric Dosing and Dosage Forms. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Volume 1*, Third edn. Edited by Swarbrick J: Spronger; 2007: 2629-2650.
13. Breitzkreutz J, Boss J., Drug delivery and Formulations. In: *Pediatric Clinical Pharmacology. Volume 205*, edn. Edited by F.B. Hofmann M; 2011: 91-107.
14. Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL, Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *The Journal of pharmacy and pharmacology*; 2007, 59(8):1043-1055.
15. EMA, Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. In.; 2013.

16. Yochana, Pharmaceutical excipients and pediatric formulations. *Chemistry Today* 2012, 30:56-61.
17. Pifferi G, Restani P., The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco* 2003, 58(8):541-550.
18. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV, Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 2011, 63(5):362-365.
19. Ursino MG, Poluzzi E, Caramella C, De Ponti F, Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 2011, 60(1):93-105.
20. WHO, Development of Paediatric Medicines Points to Consider in Pharmaceutical Development. In.; 2011.
21. Salunke S, Giacoia G, Tuleu C: The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1-A need assessment study. *International journal of pharmaceutics*; 2012, 435(2):101-111.
22. Lass J, Naelapää K, Shah U, Käär R, Varendi H, A. Turner M, Lutsar I, Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. *BMC pediatrics*; 2012, 136.
23. Napke E, Stevens GGH, Excipients and additives hidden hazards in drug products and in product substitution. *Canadian Medical Association journal* 1984:1449-1452.
24. Village, "Inactive" Ingredients in Pharmaceutical Products: Update (Subject Review). *Pediatrics* 1997:268-278.
25. Walsh, Excipients for the formulation of medicines for children. *European Industrial Pharmacy* 2012(12):14-16.
26. FDA, Specific Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription. In.; 1994.
27. Rowe R, Sheskey P, Quinn M, Handbook of Pharmaceutical excipients. Sixth edition. Pharmaceutical Press and American Association; 2009:56-58.
28. Smolinske SC, Handbook of Food, Drug, and Cosmetic Excipients. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992; 31-39.
29. Honigman JL. Disinfectant ototoxicity [letter]. *Pharm J*; 1975; 215: 523.
30. Miszkiel KA et al., The contribution of histamine release to bronchoconstriction provoked by inhaled benzalkonium chloride in asthma. *Br J Clin Pharmacol*; 1988: 157-163.
31. Worthington I. Bronchoconstriction due to benzalkonium chloride in nebulizer solutions. *Can J Hosp Pharm* 1989; 42: 165-166.
32. Boucher M et al., Possible association of benzalkonium chloride in nebulizer solutions with respiratory arrest. *Ann Pharmacother*; 1992; 26: 772-774.
33. Gasset AR., Benzalkonium chloride toxicity to the human cornea. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 169-171.
34. CE, Directiva 93/42/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993.
35. CE, Directiva 2007/47/CE do Parlamento e do Conselho Europeu de 5 de Setembro de 2007.
36. Saúde Md: Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. *Diário da República*, 2009.

37. Saúde Md: Decreto-Lei n.º 30/2003, de 14 de Fevereiro. *Diário da República*, 2003.
38. Saúde Md: Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. *Diário da República*, 2006.
39. INFARMED, Circular Informativa nº 108/CA de 29 de Setembro de 2006.