

ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE VENDA LIVRE, NO BRASIL

CÉLIA MARIA WÜRTH TEIXEIRA SCHREIBER ¹

ELISABETE ROCHA DE SOUZA ²

¹ Farmacêutica, professor adjunto de Farmacodinâmica - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal Fluminense. E-mail: <txrwurth@urbi.com.br>

² Farmacêutica, professor adjunto de Farmácia Hospitalar - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal Fluminense.

E-mail <elisabeterocha@bol.com.br>

RESUMO

Antigripais, descongestionantes nasais e antitérmico-analgésicos de venda livre são utilizados, com frequência, para a prevenção ou para o tratamento dos sintomas causados pela gripe. Desencadeada por vírus, a gripe trata-se, ou não, tende a se resolver, em 1-2 semanas. As medidas terapêuticas resumem-se em repouso, ingestão adequada de fluidos e tratamento sintomático. Sintomas específicos podem ser atenuados, através da administração de medicamentos contendo apenas um princípio ativo eficaz para o sintoma em questão (22). Entretanto, é atribuída aos medicamentos contendo associações uma eficácia terapêutica superior àqueles cuja formulação apresenta apenas um princípio ativo.

A divulgação inadequada destas associações, aliadas ao desconhecimento de seus efeitos, pode causar sérias reações adversas ao usuário. Problemas decorrentes do uso indiscriminado deste tipo de medicamento poderiam ser prevenidos, através da atenção farmacêutica. Os autores pretendem avaliar as associações de antigripais, descongestionantes nasais e antitérmico-analgésicos de venda livre, no Brasil, e ressaltar as potenciais interações medicamentosas de seus princípios ativos com outros medicamentos.

As associações pertencentes aos grupos citados foram selecionadas, a partir da lista dos 300 medicamentos mais vendidos, no Brasil (19). As seguintes observações originaram este estudo: o fato de que estas associações podem interagir com outros medicamentos, resultando em efeitos adversos graves; o fato de que os pacientes que fazem uso regular de medicamentos de prescrição raramente reportam o uso deste tipo de associações e, finalmente, o fato de que, embora de venda livre, o uso das mesmas não deve ser indiscriminado, justificando, portanto, ser objeto de atenção farmacêutica.

Medicamentos de venda livre

A maioria dos antigripais, descongestionantes nasais e antitérmico-analgésicos associados mais vendidos apresentam, em sua composição, fármacos que atuam como: antitérmico - analgésicos, agonistas alfa-adrenérgicos, antihistamínicos, vitaminas, estimulantes do sistema nervoso central e anticolinérgicos. A tabela 1 apresenta as associações envolvendo 18 princípios ativos, encontradas nos antigripais, descongestionantes nasais e antitérmico-analgésicos mais comercializados, no Brasil.

Tabela 1 – Grupos terapêuticos de medicamentos de venda livre contendo associações de diversos princípios ativos.

	ASSOCIAÇÕES											
					Descongestionantes Nasais				Antitérmico Analgésicos			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
01) Ácido acetilsalicílico			x									x
02) Ácido ascórbico	x	x		x								
03) Adifenina										x		
04) Bromofeniramina						x						
05) Cafeína		x	x						x		x	x
06) Carbinoxamina							x					
07) Clorfeniramina	x	x			x							
08) Dexclorfeniramina			x									
09) Dipirona	x								x	x	x	
10) Fenilefrina			x			x	x					
11) Fenilpropanolamina					x	x	x	x				
12) Feniltoloxolamina							x	x				
13) Isometepteno											x	
14) Isopropamida					x							
15) Orfenadrina									x			
16) Paracetamol				x				x				
17) Prometazina										x		
18) Salicilamida		x										

Os grupos farmacológicos presentes nas associações de antigripais, descongestionantes nasais e antitérmico-analgésicos de uso sistêmico mais comercializados, no Brasil, encontram-se sumarizados nas tabelas 2, 3 e 4. Os números entre parenteses na

coluna que discrimina a associação indicam a posição entre os 300 medicamentos mais vendidos, no Brasil (19).

Antigripais.

Tabela 2– Composição básica das associações contidas nos quatro antigripais mais vendidos.

Associação	Vitamina	Antitérmico analgésico	Antihistamínico	Estimulante do SNC	Agonista α -adrenérgico
1 (232)	Vitamina C	Dipirona	Clorfeniramina		
2 (87)	Vitamina C	Salicilamida	Clorfeniramina	Cafeína	
3 (218)		Aspirina	Dexclorfeniramina	Cafeína	Fenilefrina
4 (199)	Vitamina C	Paracetamol			

A vitamina presente nas associações de antigripais é o ácido ascórbico (Vitamina C). Seu uso terapêutico deve-se às publicações de Linus Pauling, prêmio Nobel de Química de 1954, que publicou, na década de 70, vários livros e artigos ressaltando a excepcional eficácia terapêutica de megadoses de vitamina C. Ela atuaria como antigripal, anti-neoplásica, na prevenção de doenças cardíacas e retardaria o envelhecimento. Estudos duplo-cego, realizados nos 20 anos subsequentes, não corroboraram as virtudes atribuídas à vitamina C (4,14). Seu uso na prevenção e / ou tratamento de sintomas gripais (em doses de 250 mg / dia ou mesmo em doses de 12g – 40 g / dia) não apresentam fundamento científico. Megadoses de vitamina C podem provocar diarreia crônica e o risco de cálculos renais (2, 12,13).

A dipirona (metamizol) presente na associação 1 é um antipirético eficaz, porém pode causar reações adversas severas, como agranulocitose e neutropenia. O uso prolongado, quando necessário, deve ser monitorado por contagens frequentes de leucócitos e diferenciais. Salicilamida e ácido acetilsalicílico (aspirina) constituem os antitérmico-analgésicos presentes, respectivamente, nas associações 2 e 3. Estes salicilatos atuam, inibindo a síntese de prostaglandinas (9, 11).

A aspirina apresenta frequentemente efeitos colaterais, no aparelho digestivo, podendo agravar problemas gástricos pré-existentes (9, 10). Embora a salicilamida seja um inibidor mais fraco da síntese de prostaglandinas do que a aspirina, ela é comercializada apenas em associações com outros fármacos para o alívio dos sintomas gripais

(10). Encontrado na associação 4, o paracetamol constitui o medicamento de eleição para pacientes alérgicos à aspirina ou com antecedentes de problemas gástricos (10).

Entretanto, a ingestão de paracetamol em doses superiores a 4 g / dia pode levar à hepatotoxicidade fatal (1% dos casos). A ingestão concomitante de paracetamol e álcool é desaconselhada, pois a indução do sistema de biotransformação hepático e a depleção de glutatona induzidos pelo álcool impedem a inativação de metabólito tóxico formado pelo metabolismo oxidativo do paracetamol (21).

Clorfeniramina (clorfenamina) presente nas associações 1, 2 e dexclorfeniramina na associação 3 são antihistamínicos de primeira geração, derivados da propilamina (10). Fármacos altamente lipofílicos, ambos atravessam a barreira hematocefálica e estão associados à sedação e comprometimento do desempenho mental (22). Os efeitos sedativos da clorfeniramina são menos acentuados do que os antihistamínicos tradicionais (15). Dexclorfeniramina, isômero dextrógiro da clorfeniramina, é duas vezes mais ativa que o produto racêmico e possui propriedades anticolinérgicas (10). Apesar da crença popular, antihistamínicos H_1 não tem valor no combate dos sintomas gripais.

Os fracos efeitos anticolinérgicos de alguns agen-

tes tende a diminuir a rinorréia, porém este efeito pode provocar mais danos do que benefícios, assim como a tendência a causar sonolência (3). Antihistamínicos orais são contra-indicados para pacientes com idade inferior a seis anos, devido à possibilidade de causar estímulo paradoxal, ao invés de sonolência (18).

Cafeína, um estimulante do sistema nervoso central, é encontrada em dezenas de associações medicamentosas, não raro irracionais, usadas, principalmente, como antigripais, analgésicos, antitérmicos e miorelaxantes centrais (10).

A fenilefrina, presente na associação 3, é um agonista α -adrenérgico de curta duração (4 a 6 horas). O estímulo de receptores α provoca a contração dos vasos sanguíneos, diminuindo a quantidade de sangue nos vasos sinusóides e o edema da mucosa. Efeitos colaterais potenciais decorrentes da vasoconstrição sistêmica incluem hipertensão, taquicardia e palpitações. Patologias pré-existentes, como hipertensão, *diabetes mellitus* e hipertireoidismo, podem ser potencialmente agravadas com o uso de simpaticomiméticos sistêmicos, como a fenilefrina (22).

Descongestionantes nasais.

Tabela 3 – Composição básica das associações contidas nos quatro descongestionantes nasais mais vendidos.

Associação	Antihistamínico	Agonista α -adrenérgico	Anticolinérgico	Analgésico
1 (224)	Clorfeniramina	fenilpropanolamina	isopropamida	
2 (97)	Bromofeniramina	fenilefrina fenilpropanolamina		
3 (84)	Carbinoxamina Feniltoloxolamina	fenilefrina fenilpropanolamina		
4 (212)	Feniltoloxolamina	fenilpropanolamina		paracetamol

Clorfeniramina e bromofeniramina, antihistamínicos de primeira geração do grupo das alquilaminas, presentes nas associações 1 e 2, apresentam menor atividade sedativa que outros antihistamínicos. Embora a carbinoxamina possua efeito sedativo entre leve e moderado, ela é encontrada, juntamente com a feniltoloxolamina, na associação 3. A feniltoloxolamina, presente também na associação 4, possui acentuada atividade sedativa (3).

Histamina é um mediador primário do espirro e do prurido. Ela contribui, porém não é a única mediadora da produção de muco, da permeabilidade vascular e da contração da musculatura lisa. Antihistamínicos são muito efetivos na redução dos sintomas do espirro e do prurido, relativamente, efetivos na redução da rinorréia, porém não apresentam nenhum efeito na congestão nasal (16,22). Antihistamínicos H_1 de uso sistêmico fazem parte de várias associações para o tratamento do resfriado comum. Não há, porém, prova de que eles sejam eficazes para este quadro clínico (10).

As associações de descongestionantes nasais apre-

sentam na sua composição dois agonistas α -adrenérgicos: fenilefrina nas associações 2 e 3 e fenilpropanolamina em todas as associações avaliadas. Os efeitos sistêmicos da fenilefrina já foram discutidos nas associações antigripais. A comercialização de medicamentos contendo fenilpropanolamina foi suspensa, no Brasil, em novembro de 2000, pela Anvisa, devido à ocorrência de graves efeitos colaterais, principalmente, derrame cerebral (1, 6).

Embora o risco de derrame seja baixo, o uso da fenilpropanolamina, nos Estados Unidos - sob a forma de medicamento de venda livre - é desaconselhado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) (7). No Reino Unido, a insegurança quanto ao uso de fenilpropanolamina ainda era questionável, no final do ano passado. A fenilpropanolamina é comercializada livremente, nos Estados Unidos, em associações de antigripais e de supressores do apetite, formulações não encontradas, no Reino Unido. Além disso, as autoridades britânicas questionam os diferentes tipos de isômeros da fenilpropanolamina presentes nas formulações americanas e britânicas (8).

Agentes anticolinérgicos ou bloqueadores colinérgicos são fármacos que bloqueiam os efeitos decorrentes da ação da acetilcolina. A isopropamida é um anticolinérgico que atua como antiespasmódico. Sua presença em uma associação indicada terapeuticamente como descongestionante nasal de uso sistêmico (associação 1) é, no mínimo, questionável.

O mecanismo de ação do paracetamol já foi discutido anteriormente nas associações de antigripais. A associação 4 é comercializada livremente como descongestionante nasal de uso sistêmico, não justificando, portanto, a presença do paracetamol na sua composição.

Antitérmico-analgésicos

Tabela 4- Composição básica das associações contidas nos quatro antitérmico-analgésicos mais vendidos.

Associação	Antitérmico analgésicos	Estimulantes do SNC	Antihistamínicos	Anticolinérgicos
1 (11)	Dipirona	caféina	orfenadrina	
2 (119)	Dipirona		prometazina	Adifenina
3 (10)	Dipirona	caféina		Isometepteno
4 (162)	Aspirina	caféina		

As ações e efeitos da dipirona (associações 1,2 e 3) e da aspirina (associação 4) foram discutidas nas associações antigripais.

A caféina e os antihistamínicos H_1 , associados aos analgésicos de uso sistêmico, têm a finalidade de intensificar o efeito analgésico. Alguns estudos concluíram que estes agentes adjuvantes realmente intensificam o efeito analgésico, enquanto outros não encontraram benefício nestas associações (11).

Orfenadrina e prometazina presentes, respectivamente, nas associações 1 e 2 são antihistamínicos de primeira geração. A orfenadrina é empregada na terapia da doença de Parkinson. No Brasil, só é comercializada em associações com caféina e metamazol (dipirona), associação esta irracional (10). A prometazina é um deri-

vado fenotiazínico com atividade antihistamínica H_1 central e periférica acentuadas e forte atividade antimuscarínica central (10). Apresenta também atividade sedativa intensa (3).

Adifenina e isometepteno, agentes bloqueadores colinérgicos presentes nas associações 2 e 3, atuam basicamente como antiespasmódicos. Não foram encontradas na literatura consultada justificativas para a presença destes dois fármacos nas associações de antitérmico-analgésicos avaliadas.

A Tabela 5 sumariza algumas interações medicamentosas farmacologicamente significativas. Muitas das interações mencionadas não apresentam relevância clínica, quando os medicamentos de venda livre são utilizados por curto espaço de tempo (5).

Tabela 5 - Interação medicamentosa entre alguns princípios ativos presentes nas associações avaliadas e diversos grupos de fármacos (5,10,20).

Fármaco	Interação	Consequências
Aspirina e salicilatos	Antiácidos	Reduz níveis séricos de salicilatos
	Anticoagulantes (heparina, warfarin)	Aumenta risco de hemorragia
	Antiepilépticos (fenitoína, valproato)	Aumenta níveis séricos de fenitoína e de valproato
	Diuréticos (acetazolamida)	Aumenta risco de toxicidade por salicilatos
Paracetamol	Álcool	Aumenta risco de lesão hepática em consumidores contumazes
	Resina de troca iônica (colestiramina)	Reduz absorção do paracetamol
Dipirona	Anticoagulantes cumarínicos	Acelera biotransformação dos cumarínicos diminuindo o tempo de ação
Fenilefrina e Fenilpropanolamina	Digitálicos	Aumenta o risco de arritmias
	Inibidores da MAO	Crise hipertensiva
Vitamina C	Aspirina	Reduz a absorção de vitamina C
Antihistamínicos	Álcool, anticolinérgicos, benzodiazepínicos e outros sedativos, antidepressivos tricíclicos	Efeito aditivo causando aumento da sedação ou dos efeitos antimuscarínicos

A FDA iniciou, na década de 70, uma exaustiva revisão dos produtos de venda livre, sendo um dos itens examinados o limite de tempo para o uso seguro deste tipo de medicamento (17). O estudo cuidadoso dos medicamentos de venda livre é justificado por três fatores importantes. Primeiro, os princípios ativos neles contidos são eficazes no tratamento de doenças corriqueiras; é importante auxiliar o paciente a selecionar o medicamento mais seguro e orientá-lo quanto a administração correta. Segundo, muitos princípios ativos presentes nos medicamentos de venda livre podem piorar quadros clínicos existentes ou interagir com fármacos de prescrição. Terceiro, o uso incorreto ou abuso destes produtos pode, na realidade, provocar complicações clínicas significativas (9).

A conscientização da importância da atenção farmacêutica vem aumentando de forma significativa, nos últimos anos. Ao determinar que tipo de medicação deve ser recomendada, o farmacêutico deve considerar a condição a ser tratada, a natureza e origem das queixas, os sintomas apresentados e o uso concomitante de medicamentos de prescrição ou não feito pelo paciente. A ingestão inadequada e, por vezes, desnecessária de associações de antigripais, descongestionantes nasais e antitérmico-analgésicos, pode causar efeitos colaterais desagradáveis e, em alguns casos, sérias interações medicamentosas (11). O falso conceito de que associações de fármacos sempre possuem uma maior eficácia do que medicamentos contendo apenas um princípio ativo explica o sucesso na comercialização das mesmas.

Utilizados corretamente, antigripais, descongestionantes nasais e antitérmico-analgésicos, associados ou não, são fármacos eficazes. O papel do farmacêutico consiste em auxiliar o paciente na seleção e no uso correto do fármaco mais adequado para o tratamento dos sintomas apresentados. Monitorando os resultados obtidos e encaminhando para o médico na eventual persistência dos sintomas, o farmacêutico contribui significativamente para o conforto e bem-estar do paciente, cumprindo o verdadeiro objetivo da atenção farmacêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. ANVISA suspende comércio de medicamentos com fenilpropanolamina. In: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/fenilpropanolamina.htm>
2. ASHLEY, C.; HOLT, S. Acute Renal Failure. *Pharm. J.* v.266, p.625-28, 2001.
3. BABE Jr., K.S.; SERAFIN, W.E. Histamine, Bradykinin, and their Antagonists. In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9ed., New York: McGraw-Hill, 1996, p.581-600.
4. BARRETT, S. The dark side of Linus Pauling's legacy. In: <http://www.quackwatch.com/01QuackeryRelatedTopics/pauling.html>, 2001.
5. Drug Interactions. In: <http://www.medicine-chest.com.uk>
6. Phenylpropanolamine and risk of stroke. *Pharm. J.*, v.265, p. 642, 2000.
7. Phenylpropanolamine (PPA). In: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ppa/default.html>
8. Is phenylpropanolamine in UK products really unsafe? *Pharm. J.* v.265 : p.709, 2000
9. KATZUNG, B.G. *Basic and Clinical Pharmacology*. 6ed., Norwalk, Connecticut : Appleton & Lange, 1995.
10. KOROLKOVAS, A. ; FRANÇA, F.F.A.C. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. 7ed., 2000/2001; Rio de Janeiro : Guanabara Koogan.
11. LIPMAN, A.G. Internal analgesics and antipyretic products. In: *Handbook of Nonprescription Drugs*. 11ed ; Washington: American Pharmaceutical Association, 1996, pg 45-74.
12. MAGEE, P. ; BEELEY, L. Drug-induced renal disease. *Pharm J.* v.244, p.452-3, 1990.
13. MARCUS, R. ; COULSTON, A.M. Water-soluble vitamins. In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9ed., New York : McGraw-Hill, 1996, p.1555-72.
14. MARSHALL, C.W. Vitamin C : Do high doses prevent colds ? In: <http://www.quackwatch.com/01QuackeryRelatedTopics/DSH/colds.html>, 1999.
15. PRAY, W.S. : OTC medications and drowsiness. *U.S.Pharmacist*, v.22, p.10, 1997. In: <http://www.uspharmacist.com>
16. PRAY, W.S. : Allergic rhinitis vs. the common cold. *U.S.Pharmacist*, v.24, p.1, 1999. In: <http://www.uspharmacist.com>
17. PRAY, W.S. : OTC products: Time limits for safe use. *U.S.Pharmacist*, v. 24, p.6, 1999. In: <http://www.uspharmacist.com>
18. PRAY, W.S. : OTC products: Age limits for safe use. *U.S.Pharmacist*, v.24, p.7, 1999. In: <http://www.uspharmacist.com>
19. SILVA, A.B.; BARBOSA, V.F.G. : *Dicionário de Medicamentos Genéricos e Similares*. 2ed.; Brasília: DMG Editora, 2000.
20. STOCKLEY, I.H. *Drug Interactions*. 4ed, Nottingham: Pharmaceutical Press, 1996.
21. STROM, B.L. Adverse reactions to over-the-counter analgesics taken for therapeutic purposes. *JAMA*, v.272, n.23, p.1866-7, 1994.
22. TIEZTE, K.J. Cold, cough, and allergy products. In: *Handbook of Nonprescription Drugs*. 11ed.; Washington: American Pharmaceutical Association, 1996, p.133-56