

MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA GRIPE: ESTUDO SOBRE O CUMPRIMENTO DA RESOLUÇÃO RDC 40/02/2003

GUSTAVO KIYOSHI MASSUNARI¹
GISELY CARDOSO DE MELO¹
WUELTON MARCELO MONTEIRO¹
RAQUEL SOARES TASCA^{2*}

1. Acadêmicos do Curso de Farmácia da Universidade Estadual de Maringá (UEM) / PR
 2. Professor adjunto da disciplina Estágio Supervisionado para Farmacêutico do Departamento de Farmácia e Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá (PR)
- Autor responsável - e-mail: tasca@wnet.com.br

INTRODUÇÃO

A gripe pode ser induzida por um número relativamente elevado de agentes virais, como, por exemplo, os adenovírus (33 sorotipos), os influenza (3 sorotipos), os coronavírus (4 sorotipos), os rinovírus (mais de 100 sorotipos), os echovírus (31 sorotipos), o vírus sincicial respiratório (1 sorotipo), os vírus coxsackie A (23 sorotipos) e B (6 sorotipos), entre outros. Esses vírus apresentam uma variação significativa em suas proteínas de superfície. A infecção por um vírus, ou a vacinação contra um subtipo do vírus, proporciona pequena ou nenhuma proteção contra um subtipo diferente, não sendo possível, desta forma, ser obtido uma imunidade prolongada (MURPHY & WEBSTER, 1996).

A cada ano, um entre cada dez adultos é portador de um vírus da gripe, porém as porcentagens anuais de incidência relatadas por clínicas, ultrapassam os 30% da população pediátrica. A morbidade é concentrada em crianças de idade escolares e adultos saudáveis, porém as porcentagens mais elevadas de mortalidade, decorrentes da infecção pelos vírus da gripe, ocorrem em indivíduos idosos, sendo relatados 10000-40000 óbitos, somente nos Estados Unidos, relacionados à gripe, para cada época sazonal da doença (OXFORD & LAMBKIM, 1998). A infecção pelo vírus da gripe resulta em 25 milhões de consultas médicas anualmente, milhões de dias de trabalho perdidos e centenas de milhares de internações (NICHOL *et. al.*, 1996). O impacto econômico anual associado à gripe constitui grande ônus para a sociedade, estimado em US\$ 12 bilhões anualmente somente nos Estados Unidos (NICHOL *et. al.*, 1995).

Os sintomas mais frequentes da gripe são caracterizados por febre, calafrios, cefaléia, tosse seca, dor de garganta, congestão nasal ou coriza, mialgia, anorexia e fadiga. A febre normalmente varia entre 38 a 40°C com duração de um a três dias e pico nas primeiras 24 horas. Também, são observadas em menor frequência náuseas, dores abdominais, diarreia e fotofobia (COX & FUKUDA, 1998; NICHOLSON, 1998).

Em adultos e crianças saudáveis, a doença pode durar de uma a duas semanas, e as conseqüências da mesma são geralmente moderadas. Por outro lado, o impacto em idosos ou indivíduos portadores de doenças crônicas pode ser mais grave, resultando, muitas vezes, no desenvolvimento de pneumonia viral e bacteriana e descompensação de agravos de saúde pré-existentes, com conseqüente necessidade de hospitalização (PIEDRA, 1995). As complicações menos frequentes incluem síndrome de Reye, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatia, miopatia e miocardite (NICHOLSON, 1992).

Com a finalidade de atenuar a sintomatologia, são indicados os denominados “medicamentos para o tratamento sintomático da gripe”. Reserva-se o termo “antigripal” para as monodrogas antivirais destinadas ao tratamento da gripe, a exemplo dos inibidores da neuraminidase (LUO, AIR & BROUILLETTE, 1997), e as vacinas contra a influenza. O tratamento sintomático da gripe e do resfriado comum é feito, basicamente, da mesma forma.

Os medicamentos para o tratamento sintomático da gripe têm sido registrados, no Brasil, há mais de um século, época na qual os conhecimentos científicos estavam meramente engatinhando. Portanto, tais medicamentos estavam sujeitos a toda sorte de imperfeições, nos aspectos químicos, farmacotécnicos e farmacológicos.

Os processos de vigilância sanitária refletiam as carências técnico-científicas daquela época. Além disso, a interface dos sintomas gripais com as reações alérgicas e com as infecções bacterianas provocou o surgimento de formas híbridas, visando a uma abordagem terapêutica abrangente, do tipo guarda-chuva. Daí, encontramos, no Brasil, algumas formulações com as características questionáveis ou inaceitáveis pelos atuais conhecimentos médico-científicos (RDC N° 40, 2003).

A resolução RDC n° 40, de 26 de fevereiro de 2003, considerando as conclusões do Painel da Avaliação dos Medicamentos Antigripais realizado, em Brasília, em 24 e 25

de outubro de 2001, determina que ficam cancelados os medicamentos injetáveis para o tratamento sintomático da gripe, bem como apresenta uma lista de vários princípios ativos que devem ser retirados das fórmulas dessa mesma classe de medicamentos.

Os princípios ativos que devem ser retirados das fórmulas são: gomenol, eucaliptol, salicilamida, extrato seco de limão bravo, cinarizina, canfossulfonato de sódio, alho, extrato de suprarenal, corticosteróides (exceto os de uso tópico nasal), antibióticos, vitamina C, cloreto de amônio, guaifenesina, anestésicos locais, creosoto de faia, hidróxido de alumínio, bloqueadores de receptores H2 e da bomba de prótons e mucolíticos.

Conforme o artigo 6º da Resolução, os laboratórios deveriam, se desejassem, no prazo de um mês, pleitear a defesa da validade de suas fórmulas perante a Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME), da Anvisa, tendo três meses para prepará-la e apresentá-la, através de estudos científicos básicos. Os antigripais injetáveis não são passíveis de defesa, devendo ter seu registro cancelado, imediatamente.

OBJETIVO

A presente investigação teve por objetivo o estudo sobre o cumprimento da Resolução RDC nº 40/03, a respeito do artigo 3º (que determina o cancelamento dos medicamentos antigripais injetáveis) e artigo 5º (que estabelece quais princípios ativos devem ser retirados dos medicamentos antigripais).

MATERIALE MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste trabalho, foram, inicialmente, identificados os medicamentos usados para o tratamento sintomático da gripe disponíveis no mercado. A pesquisa foi realizada no “Dicionário de Especialidades Farma-

cêuticas” (DEF 2003/04) e no “Índice de Preços de Medicamentos” (INDITEC/ Dezembro de 2003). Os dados coletados foram: nome da marca, forma farmacêutica e composição.

Consideraram-se como especialidades irregulares as que não cumpriam os artigos 3º e 5º da Resolução RDC nº 40, de 26 de fevereiro de 2003, publicada no *Diário Oficial da União* de 27 de fevereiro do mesmo ano. No caso do estudo do cumprimento do artigo 3º, foram identificadas as apresentações na forma farmacêutica injetável, com relação às substâncias, número de componentes e classe terapêutica dos fármacos. No estudo do cumprimento do artigo 5º, foram identificadas as apresentações que continham os fármacos que deveriam ser retirados das fórmulas dos medicamentos para tratamento sintomático da gripe, que permanecem no mercado.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Cumprimento do artigo 3º

Conforme a Tabela I, foram encontrados 11 medicamentos com via de administração parenteral, contradizendo a Resolução RDC nº 40/03 e o preconizado pela literatura: a via parenteral deve ser reservada para as situações em que as vias oral e retal forem indisponíveis ou inadequados ou quando há necessidade de ação terapêutica emergencial (GILMAN *et. al.*, 1996). Sabe-se que nenhuma dessas situações é aplicável para a gripe (HOEFLER, 1999), além do que os fármacos encontrados nessas formulações são apenas paliativos e amenizadores sintomáticos.

Além desses medicamentos se apresentarem numa forma farmacêutica injustificável para o que se propõe, observou-se que todas as especialidades encontradas continham fármacos associados. Essas associações podem promover problemas como interações medicamentosas, reações adversas imprevisíveis, somando-se à ineficácia da maioria dos componentes e aumento do custo do produto (HOEFLER, 1999).

Tabela I - Medicamentos para o tratamento sintomático da gripe na forma injetável.

Medicamento	Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4	Fármaco 5	Fármaco 6	Fármaco 7
Analgex Dipirona	Dipirona	Ácido Ascórbico	Guaifenesina	-	-	-	-
Bromopinol	Dipirona	Eucaliptol	Extr. de Supra Renal	Ácido Ascórbico	-	-	-
Cortegripan	Cansilato Sódico	Dipirona	Guaifenesina	Ácido Ascórbico	-	-	-
Eucaliptol	Eucaliptol	Cansilato Sódico	Guaifenesina	Dipirona	-	-	-
Eucaliptol Composto	Eucaliptol	Guaifenesina	Dipirona	-	-	-	-
Eucaliptan	Eucaliptol	Guaifenesina	Dipirona	-	-	-	-
Gripônia	Dipirona	Guaifenesina	Eucaliptol	Gomenol	-	-	-
Gripsay AP	Dipirona	Guaifenesina	Eucaliptol	Gomenol	Ácido Ascórbico	Mepiramina	-
Killgrip	Dipirona	Cânfora	Guaifenesina	Eucaliptol	Gomenol	Mepiramina	Ácido Ascórbico
Novoquinol	Ácido Ascórbico	Clorfeniramina	Dipirona	Guaifenesina	-	-	-
Ozonyl	Mentol	Guaiacol	Terpineol	Eucaliptol	Gomenol	Cânfora	-

A Tabela II apresenta os fármacos encontrados, a classe farmacológica descrita na literatura (GILMAN et al., 1996) e o número de produtos em que se encontram. Desse fármacos, cinco, estão proibidos pela RDC nº 40/03 (vitamina C, eucaliptol, extrato de supra renal, gomenol e guaifenesina) e dez não têm citação de uso no tratamento

sintomático da gripe ou sua eficácia é questionada (vitamina C, cânfora, cansilato sódico, eucaliptol, extrato de supra renal, gomenol, guaiacol, guaifenesina, mentol e terpineol). Deve-se observar que o eucaliptol, sem citação de uso no tratamento sintomático da gripe, está presente em 8 formulações.

Tabela II - Fármacos encontrados nos medicamentos para tratamento sintomático da gripe.

Fármacos	Uso	Número de Produtos	% dos Produtos *
Ácido Ascórbico	Vitamina	6	54,54
Cânfora	-	2	18,18
Cansilato Sódico	-	2	18,18
Dipirona	Analgésico/Antitérmico	10	90,91
Eucaliptol	-	8	72,73
Extrato de Supra Renal	-	1	09,10
Gomenol	-	4	36,36
Guaiacol	Expectorante	1	09,10
Guaifenesina	Expectorante	9	81,82
Mentol	Expectorante	1	09,10
Mepiramina	Anti-Histamínico	2	18,18
Terpineol	Expectorante	1	09,10

(-) Ausência de informação na literatura (Hoeffler, 1999).

(*) Produtos em associação.

Cumprimento do artigo 5º

Observa-se na Tabela III, que foram encontrados 72 medicamentos usados no tratamento sintomático da gripe que contêm fármacos que deveriam ser retirados das fórmulas dessa classe de medicamentos, conforme o artigo 5º da Resolução RDC nº 40/ 03. A presença desses medicamentos no mercado contraria o artigo 8º da mesma resolução. Conforme esse artigo, os laboratórios tinham 180 dias, a partir do protocolo de pleito de Regis-

tro de Nova Associação (protocolo este que deveria ser feito no prazo de 30 dias a partir da publicação da RDC nº 40/ 03), para o desenvolvimento da nova fórmula. Neste período, o produto original poderia ser comercializado. Passado um ano, diversos medicamentos não mudaram suas fórmulas.

Dos medicamentos apresentados na Tabela 3, 51 (70,83 %) continham um único fármaco irregular, 14 (19,45 %) continham dois, 06 (08,33 %) continham três e 01 (01,39 %) continha quatro fármacos irregulares.

Tabela III - Medicamento para tratamento sintomático da gripe irregulares conforme o artigo 5º da Resolução RDC nº 40, de 26 de fevereiro de 2003.

Medicamento	Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Adegrip	Guaifenesina	Vitamina C	-	-
Alergogel	Cloreto De Amônio	-	-	-
Algicê Drágeas	Eucaliptol	Gomenol	Guaifenesina	-
Alho Natural	Alho	-	-	-
Alho Desodorizado	Alho	-	-	-
Analgex C	Vitamina C	-	-	-
Analgin C-R	Vitamina C	-	-	-
Apracur	Vitamina C	-	-	-
Argyrophedrine	Vitelinato De Prata	-	-	-
Aspirina C	Vitamina C	-	-	-
Benadryl	Cloreto De Amônio	-	-	-
Benalet	Cloreto De Amônio	-	-	-
Benegrip	Salicilamida	Vitamina C	-	-
Bequedril	Cloreto De Amônio	-	-	-
Bromil Gripe	Vitamina C	-	-	-
Broncopinol	Eucaliptol	Vitamina C	Extrato De Suprarrenal	-
Bronquidex	Guaifenesina	-	-	-

Medicamento	Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Coldrin	Cinarizina	Vitamina C	-	-
Coristina R	Salicilamida	-	-	-
Cortegripan	Guaifenesina	Vitamina C	-	-
Dibendril	Cloreto De Amônio	-	-	-
Drenotosse	Cloreto De Amônio	-	-	-
Eucaliptan	Eucaliptol	Guaifenesina	-	-
Eucaliptol	Eucaliptol	Guaifenesina	-	-
Eucaliptol Composto	Eucaliptol	Guaifenesina	-	-
Expectamin	Guaifenesina	-	-	-
Expectil	Cloreto De Amônio	-	-	-
Gripen F	Vitamina C	-	-	-
Gripol Composto	Vitamina C	-	-	-
Gripomatine	Guaifenesina	Vitamina C	-	-
Gripônia	Guaifenesina	Eucaliptol	Gomenol	-
Gripsay AP	Guaifenesina	Eucaliptol	Gomenol	Vitamina C
Kandril Xarope	Cloreto De Amônio	-	-	-
Killgrip	Vitamina C	-	-	-
Lima C	Limão Bravo	Vitamina C	-	-
Limão Bravo 1	Limão Bravo	-	-	-
Limão Bravo 2	Limão Bravo	-	-	-
Limão Bravo 3	Limão Bravo	-	-	-
Melhoral C	Vitamina C	-	-	-
Nazobel	Neomicina	-	-	-
Novoquinol	Vitamina C	Guaifenesina	-	-
Óleo De Alho 1	Alho	-	-	-
Óleo De Alho 2	Alho	-	-	-
Óleo De Alho 3	Alho	-	-	-
Óleo De Alho 4	Alho	-	-	-
Óleo De Alho Desodorizado	Alho	-	-	-
Óleo De Alho Simões	Alho	-	-	-
Ozonyl	Eucaliptol	Gomenol	-	-
Penetro Inalante	Eucaliptol	-	-	-
Píulas De Creosoto Monte Serrat	Creosoto De Faia	-	-	-
Polaramine	Guaifenesina	-	-	-
Posdrink	Hidróxido De Alumínio	-	-	-
Prenefrin	Neomicina	-	-	-
Pulmotosse	Cloreto De Amônio	-	-	-
Rinosite	Neomicina	-	-	-
Resfry	Vitamina C	-	-	-
Resprax	Salicilamida	Vitamina C	-	-
Rhum Creosotado	Creosoto De Faia	-	-	-
Rinomicina	Neomicina	-	-	-
Stoptoss	Cloreto De Amônio	-	-	-
Termogripe C	Salicilamida	Vitamina C	-	-
Tetrapulmo	Guaifenesina	-	-	-
Toplexil	Guaifenesina	-	-	-
Tossilerg	Cloreto De Amônio	-	-	-
Trimedal	Vitamina C	-	-	-
Transpulmin	Eucaliptol	Guaifenesina	-	-
Tripulmin	Eucaliptol	Guaifenesina	Canfossulfonato De Sódio	-
Triscon	Guaifenesina	-	-	-
Vick Pyrena	Vitamina C	-	-	-
Xarope De Limão Bravo	Limão Bravo	-	-	-
Xarope Valda	Cloreto De Amônio	-	-	-

Na Tabela IV, observa-se que nos medicamentos irregulares encontrados, ocorreram 14 fármacos que deveriam ser retirados das fórmulas dos medicamentos para tratamento sintomático da gripe. Verificou-se que o fármaco irregular mais freqüente foi a vitamina C, encontrada em 23 medicamentos (32,39% do total), seguida pela guaifenesina (encontrada em 25,35% dos medicamentos) e pelo cloreto de amônio (encontrado em 16,90% dos medicamentos).

Dos fármacos encontrados, 11 não têm indicação na

literatura para o tratamento sintomático da gripe (alho, antibióticos, canfossulfonato de sódio, cloreto de amônio, creosoto de faia, eucaliptol, extrato de suprarenal, gomenol, hidróxido de alumínio, limão bravo e vitamina C), dois têm eficácia duvidosa no referido tratamento (guaifenesina e salicilamida) e, no caso da cinarizina, os distúrbios vasculares constituem a maior indicação, apesar da sua propriedade anti-histamínica (GILMAN *et. al.*, 1996; KOROLKOVAS & FRANÇA, 2002).

Tabela IV - Fármacos encontrados nos medicamentos para tratamento sintomático da gripe que deveriam ser retirados das fórmulas.

Fármaco	Número de Produtos	% dos Produtos
Alho	08	11,26
Antibióticos	05	07,04
Canfossulfonato de Sódio	01	01,40
Cinarizina	01	01,40
Cloreto de Amônio	12	16,90
Creosoto de Faia	02	02,81
Eucaliptol	11	15,49
Extrato de Suprarrenal	01	01,40
Gomenol	04	05,63
Guaifenesina	18	25,35
Hidróxido de Alumínio	01	01,40
Limão Bravo	05	07,04
Salicilamida	04	05,63
Vitamina C	23	32,39

A etiologia viral da gripe torna injustificável a presença de antibióticos nas formulações para o tratamento dessa doença. Apesar disso, na presente pesquisa, foram encontradas cinco especialidades farmacêuticas contendo agentes antibacterianos; quatro delas apresentaram a neomicina e uma, o vitelínato de prata. A tênue interface da gripe e resfriado com as infecções bacterianas suscitou o aparecimento de fórmulas híbridas, constituídas por diversos fármacos, visando a uma abordagem terapêutica abrangente, não aceitável pelos atuais padrões de conhecimento científico. Particularmente importante, nesse caso, é a indução de resistência bacteriana pelo uso inadequado dessas substâncias.

Os problemas que as associações medicamentosas irracionais promovem são as interações medicamentosas, reações adversas imprevisíveis, somando-se à ineficácia da maioria dos componentes e o custo aumentado do produto (HOEFLER, 1999).

Conforme o artigo 4º da resolução em estudo, são aceitas associações para o tratamento sintomático da gripe contendo analgésicos/antiinflamatórios, descongestionantes sistêmicos, anti-histamínicos e estimulantes (caféina). As formulações devem conter até um máximo de quatro fármacos.

CONCLUSÕES

À luz dos conhecimentos terapêuticos atuais, não é mais aceitável a utilização de formulações para o tratamento sintomático da gripe na forma de administração injetável, assim como a presença de fármacos considerados como de eficácia questionável, ou, eventualmente dotados de algum potencial deletério, especialmente considerando desfavorável à razão risco/benefício.

O encontro de medicamentos injetáveis usados para tratamento sintomático da gripe e de formulações contendo fármacos irregulares mostra que diversos laboratórios vêm descumprindo a Resolução RDC nº 40, de 26 de fevereiro de 2003.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COX, N.J., FUKUDA, K. Influenza. *Infectious Disease Clinics of North America*, n.12, pp 27-38,1998.
- GILMAN, G.A. et. al. *Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica*. 9º ed. México: Mc Graw-Hill, 1996
- HOEFLER, R. Antigripais injetáveis, no Brasil: uma breve análise crítica. *Infarma*, ano II, n. 12, pp 28-29, jan/fev, 1999.
- INDIFARMA. *Índices de Preços Farmacêuticos*: Inditec / Dezembro de 2003. Maringá: Inditec, dez. 2003.
- Jornal Brasileiro de Medicina. *Dicionário de Especialidades Farmacêuticas*: DEF 03/04. Rio de Janeiro: Ed. de Publicações Científicas, 2003.
- KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Ed. 2002/2003. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002.
- LUO, M.; AIR, G.M.; BROUILLETTE, W.J. J. Design of aromatic inhibitors of influenza virus neuraminidase. *Infect. Dis.*, United States, v. 176, n. 51, pp 562-565, 1997.
- MURPHY, B.R.; WEBSTER, R.G. *Field's Virology* (3. ed.) (Fields, B. et. al.) 1397-1445, Philadelphia, ed. Lippincott-Raven, 1996.
- NICHOL, K.L. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.*, v. 156, n. 14, pp 1546-1550, jul 1996.
- NICHOL, K.L. et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *New Engl. J. Med.*, v. 333, n. 14, pp 889-893, 1995.
- NICHOLSON, K.G. Clinical features of influenza. *Semin. Respir. Infect.*, Philadelphia, v. 7, n. 1, pp 26-37, 1992.
- NICHOLSON, K.G. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). *Textbook of influenza*. Oxford, UK: Blackwell Science, Oxford, UK, pp 219-264, 1998.
- OXFORD, J.S.; LAMBKIN, R. Targeting influenza virus neuraminidase- a new strategy for antiviral therapy. *Drug Discovery Today*.v.3, n. 10, oct. 1998.
- PIEDRA, P. A. Influenza virus pneumonia: pathogenesis, treatment, and prevention. *Semin. Respir. Infect.*, v. 10, n. 4, pp 216-223, 1995.