

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESPECIALIZAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

EYLEEN NABYLA ALVARENGA

**ESTUDO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS DE USO ORAL COM
COMPOSIÇÃO ALCOÓLICA E A RESPOSTA TERAPÊUTICA**

Belo Horizonte - MG
2011

EYLEEN NABYLA ALVARENGA

**ESTUDO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS DE USO ORAL COM
COMPOSIÇÃO ALCOÓLICA E A RESPOSTA TERAPÊUTICA**

Monografia apresentada como requisito
para a obtenção do título de Especialista em
Neurociências, na Universidade Federal de
Minas Gerais.

Orientador: Dr. Amadeu Roselli Cruz

Belo Horizonte – MG
2011

EYLEEN NABYLA ALVARENGA

Esta Monografia foi julgada adequada para a obtenção do título de Especialista em Neurociências e Comportamento e aprovada pelo Curso de Especialização em Neurociências e Comportamento da Universidade Federal de Minas Gerais, Centro de Educação Belo Horizonte.

Área de concentração: Ciências Biológicas

Belo Horizonte, 06 de julho de 2011

Prof. Dr. Amadeu Roselli Cruz
UFMG
Orientador

Prof(a). Dr(a). Leonor Bezerra Guerra
UFMG

Prof. Dr. Fernando Dias
UFV

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Distribuição das bulas de medicamentos em suspensão a reconstituir e em formas líquidas de uso oral de acordo com o local e a quantidade encontrada. Página 28

Gráfico 2. Classificação dos medicamentos quanto à quantidade e o tipo de forma líquida, inclusive suspensão a reconstituir, encontrados nas bulas do Compêndio e/ou Bulário eletrônico. Página 29

Gráfico 3. Indicação relativa à faixa etária das medicações nas formas líquida ou suspensão a reconstituir. Página 31

Gráfico 4. Propriedades terapêuticas das diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral concernentes ao Sistema Respiratório. Página 32

Gráfico 5. Propriedades terapêuticas das diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral concernentes ao Sistema Gastrointestinal. Página 33

Gráfico 6. Propriedades terapêuticas das diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral concernentes ao Sistema Imune. Página 34

Gráfico 7. Propriedades terapêuticas das diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral concernentes ao Sistema Nervoso. Página 35

Gráfico 8. Propriedades contra microorganismos e parasitas das diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral. Página 36

Gráfico 9. Porcentagem de medicamentos, nas formas líquidas de uso oral, com presença ou não de substância alcoólica. Página 37

Gráfico 10. Distribuição geral dos diferentes tipos de compostos alcoólicos nas formas líquidas de medicamentos de uso oral. Página 38

Gráfico 11. Número de medicamentos nas diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral contendo ou não substâncias alcoólicas. Página 39

Lista de Siglas

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CID – Classificação Internacional de Doenças

FDA – *Food and Drug Administration*

GL – graus Gay-Lussac

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

LSD – Dietilamida do Ácido Lisérgico

MS – Ministério da Saúde

NCBI - National Center for Biotechnology Information

OMS – Organização Mundial da Saúde

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

SciELO - Scientific Electronic Library Online

SN – Sistema Nervoso

SNC – Sistema Nervoso Central

Resumo

ALVARENGA, E. N. **Estudo das formas farmacêuticas líquidas de uso oral com composição alcoólica e a resposta terapêutica.** 2011. 84 f. Dissertação (Especialização em Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

O consumo do álcool está relacionado a inúmeros prejuízos à saúde, incluindo déficits cognitivos, injúria hepática e dependência química. Entretanto, vários medicamentos e compostos fitoterápicos e homeopáticos possuem substâncias alcoólicas na composição. Este estudo propôs a investigação da presença de conteúdo alcoólico nos medicamentos e compostos fitoterápicos e homeopáticos e a análise da influência do álcool sobre a ação do medicamento. O método consistiu na pesquisa de medicamentos, em formas líquidas de uso oral, no Compêndio de bulas e no Bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e de preparações alcoólicas de uso oral da fitoterapia e homeopatia. Após uma caracterização geral dos medicamentos e compostos, foram analisadas as possíveis interações entre o conteúdo alcoólico e a eficácia da resposta terapêutica com base na literatura científica. Foram encontrados 135 medicamentos relativos ao tratamento de afecções do trato respiratório, gastrointestinal, sistema imune, sistema nervoso e antimicrobianos, disponíveis nas formas de solução, xarope, elixir e suspensão a reconstituir. Mais de cinquenta por cento dos medicamentos apresentavam álcool nos excipientes, sete alcoóis diferentes, sendo mais freqüente o etanol. As interações entre álcool e medicamentos, incluindo as preparações alcoólicas fitoterápicas e homeopáticas, foram: piora dos efeitos colaterais, antagonismo fisiológico, antagonismo químico, ação sinérgica, aumento da toxicidade de alguma das substâncias e interação positiva. Para minimizar os danos causados pelo uso do álcool em medicamentos é necessário maior controle e restrição dos componentes de veículos e excipientes, além de facilidade de acesso às alternativas livres de substâncias alcoólicas através da informação dos usuários.

Palavras-chave: Álcool. Medicamentos de uso oral. Formas farmacêuticas líquidas. Compostos homeopáticos. Compostos Fitoterápicos. Interação farmacológica.

Abstract

Alcohol consumption is linked to numerous health damages, including cognitive impairment, liver injury and addiction. However, various medications and herbal and homeopathic compounds contain alcoholic substances in the composition. This study proposed the investigation of the presence of alcohol content in drugs, herbal and homeopathic compounds and analysis of the influence of alcohol on the action of the drug. The method consisted of research on drugs in liquid forms for oral use, in the Compendium of Medications leaflets and Electronic Medications leaflets of the National Agency for Sanitary Surveillance, and alcoholic oral preparations of herbal medicine and homeopathy. After a general characterization of drugs and compounds, we analyzed the possible interactions between alcohol content and effectiveness of the therapeutic response based on scientific literature. We found 135 medicines for the treatment of diseases of the respiratory, gastrointestinal, immune system, nervous system and antimicrobials, available in the forms of solution, syrup, elixir and suspension to be reconstituted. Over fifty percent of drugs had alcohol in the ingredients, seven different alcohols, ethanol was more frequent. The interactions between alcohol and medications, including herbal and homeopathic preparations beverages were: worsening of side effects, physiological antagonism, chemical antagonism, synergistic action, increase of toxicity and positive interaction. To minimize damage caused by alcohol use in medications is necessary an appropriate control and restriction of vehicle components and excipients, as well as easy access to free alcohol alternatives through information to the users.

Keywords: Alcohol. Oral medicines. Liquid pharmaceutical forms. Homeopathic compound. Herbal Compounds. Pharmacological interactions.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	10
1 OBJETIVOS.....	14
2 METODOLOGIA.....	15
3 FORMAS FARMACÊUTICAS.....	16
3.1 Formas Sólidas de Uso Oral.....	16
3.2 Formas Líquidas de Uso Oral.....	18
3.2.1 Elixir.....	19
3.3 Formas Sólidas e Líquidas de Uso Parenteral.....	21
4 LEGISLAÇÃO QUE REGE O USO DE MEDICAMENTOS.....	23
4.1 Legislação que rege a utilização de substâncias alcoólicas na composição dos fármacos.....	26
5 CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS PESQUISADOS.....	28
5.1 Caracterização geral dos componentes alcoólicos encontrados.....	40
5.2 Quantidade de álcool presente nos medicamentos.....	42
6 FÓRMULAS ALCOÓLICAS NA FITOTERAPIA E HOMEOPATIA.....	44
7 O METABOLISMO DO ETANOL.....	46
8 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO ETANOL NA RESPOSTA TERAPÊUTICA DOS MEDICAMENTOS E COMPOSTOS TERAPÊUTICOS.....	47
8.1 Medicamentos Relativos ao Sistema Respiratório.....	47
8.2 Medicamentos Relativos ao Trato Gastrointestinal.....	49
8.3 Medicamentos Relativos ao Sistema Imune.....	50
8.4 Medicamentos Relativos ao Sistema Nervoso.....	52
8.5 Antimicrobianos.....	55
8.6 Compostos Terapêuticos.....	56
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
10 REFERÊNCIAS.....	61
ANEXO	
ANEXO A – Tabela 1. Medicamentos pesquisados.....	70

INTRODUÇÃO

O consumo de drogas tem se tornado cada vez mais comum em nossa sociedade e é caracterizado pelo número crescente de dependentes químicos. Muitas são as substâncias que causam dependência física, mas a que mais se destaca dentre as drogas de abuso é o álcool.

Cerca de dois bilhões de pessoas fizeram uso de bebida alcoólica no mundo no ano de 2004 segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). E ainda por ser considerada uma substância estreitamente relacionada ao convívio social e aceitável pela sociedade, o álcool tem o posto de droga mais consumida mundialmente (BRASIL, 2007).

Mas, apesar dos prazeres físicos e psicológicos advindos do consumo do etanol, ele é responsável, também, por inúmeros prejuízos ao indivíduo e também aos seus familiares e sociedade, visto que seu uso abusivo está vinculado ao aumento da violência doméstica e urbana, acidentes automobilísticos, comportamento sexual de risco, etc. (BRASIL, 2007).

O uso crônico do álcool está relacionado à etiologia de mais de 60 tipos de patologias (ROOM; BABOR; REHM, 2005), incluindo câncer de mama e infertilidade (SARKOLA; *et. al.*, 1999), injúria hepática (CLARK; *et. al.*, 2001), dentre outras. Quando numa ingestão aguda de álcool, cerca de 0,8 mg/mL ou seja, quantidade pouco maior do que a tolerada para os motoristas brasileiros, também são percebidas alterações, principalmente as cognitivas, incluindo: aumento da impulsividade, prejuízo do planejamento e da memória de trabalho, deficiências na memória espacial e nas funções executivas o que pode afetar as habilidades mentais e a produtividade no trabalho (WEISSENBORN; DUKA, 2003).

No Brasil, a utilização aguda ou crônica do etanol se torna um verdadeiro problema de saúde pública na medida em que a faixa etária da primeira experiência com o álcool é entre 9 e 18 anos de idade, sendo a média de início, 12 anos, a menor entre todas as substâncias psicotrópicas (BRASIL, 2007). Esta estatística ganha importância na medida em que estudos concluíram que a pré-adolescência, dos 10 aos 12 anos de idade, é um período muito vulnerável para o desenvolvimento da dependência e abuso do álcool na adolescência e vida adulta (GRUBER; *et. al.*, 1996).

Uma pesquisa realizada pela Secretaria Nacional Antidrogas avaliou o consumo de álcool pela população brasileira em 2007 e mostrou que o consumo regular de bebidas alcoólicas entre os adolescentes brasileiros começa entre 15 e 18 anos e mais, 13% destes adolescentes apresenta um padrão de consumo intenso do etanol, o que significa 5 ou mais doses uma ou mais vezes por semana (BRASIL, 2007).

Considerando que a adolescência é uma fase de descobertas, os fatores de risco que podem predispor um adolescente ou jovem a passar da primeira experiência para o consumo abusivo de bebidas alcoólicas são diversificados e dependem de características individuais, sociais e familiares. Dentre eles estão: a disponibilidade, o consumo e oferta por amigos, a presença de comorbidade psiquiátrica e o contexto familiar, que pode ter postura permissiva, incapacidade de controle ou o próprio abuso de álcool pelos familiares, etc. (PECHANSKI; IZOBOT; SCIVOLETTO, 2004).

Fisiologicamente, porém, é fato que o nosso corpo tem a capacidade de se adaptar relativamente rápido à exposição repetida de álcool. Após 1 ou 2 semanas de uso repetido, se inicia a neuroadaptação. Esta neuroadaptação que ocorre no indivíduo alcoolizado é a base primária da dependência e provê mecanismos para o desejo pelo álcool após um consumo elevado e repetido; tal processo é duradouro, senão permanente (RADEL; GOLDMAN, 2001). A base para o desejo aumentado pelo álcool e a recaída na síndrome de abstinência são as alterações moleculares e as adaptações celulares que se instalam no Sistema Nervoso Central (SNC), nas regiões do núcleo accumbens, área tegmentar ventral, amígdala e córtex pré-frontal. Ocorre, também, uma diminuição das células hipocâmpais e do córtex pré-frontal.

Todas estas alterações são responsáveis pelo prejuízo nas habilidades perceptivo-motoras, na função viso-espacial e também na dificuldade de concentração e resolução de problemas (ÖKVIST; *et. al.*, 2007). No indivíduo alcoólatra adulto, a dismorfologia cerebral é geral, enquanto no adolescente, a área particularmente mais afetada é o hipocampo (DE BELLIS; *et. al.*, 2000).

Também foram encontradas alterações na expressão gênica do córtex pré-frontal de indivíduos alcoolistas, principalmente nos genes responsáveis pela função imune, transdução de sinal e sobrevivência celular, os quais representam alguns dos mecanismos de ação responsáveis por culminar nas patologias relacionadas ao uso abusivo (OKVIST; *et. al.*, 2007).

Atualmente, existem muitos trabalhos científicos que têm estudado o consumo voluntário de etanol e seu potencial para causar a dependência e outros diversos prejuízos. Entretanto, mesmo evitando o uso de bebidas alcoólicas, muitos indivíduos, inclusive crianças e idosos, estão expostos ao consumo involuntário, ou seja, sem o conhecimento de que estão ingerindo conteúdo com álcool. É o que acontece com o uso de terapias medicamentosas que utilizam fórmula alcoólica em sua composição.

A legislação que se propõe a proteger, principalmente as crianças, da ingesta de etanol via alguns medicamentos foi feita há quase dez anos pela Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (ANVISA) através da Resolução nº 543, de 19 de abril de 2001, proibindo a utilização de etanol em fórmulas de fortificantes, estimulantes do apetite e do crescimento, tônicos e complementos de ferro e fósforo (BRASIL, 2001).

Apesar desta proibição, ainda estão difundidos entre a população, medicamentos cuja fórmula possui alta concentração de conteúdo alcoólico. Alguns medicamentos derivados de compostos vegetais possuem concentração de 70% de etanol que é o mesmo que 70 miligramas de álcool por mililitro (BRASIL, 1997). Em comparação às bebidas alcoólicas comumente utilizadas, a porcentagem de etanol varia entre 5% para cerveja e saquê, 14 a 20% para vinhos e até 50% para vodka, tequila e pinga (CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE O ÁLCOOL [ca. 2004]). Talvez seja possível que o potencial para causar dependência física numa utilização freqüente deste tipo de medicamento seja maior que a utilização de alguma bebida de menor teor alcoólico.

A OMS tem colocado como meta melhorar o uso dos medicamentos, isto significa que o medicamento deve conter todas as informações necessárias e que a qualidade da informação deve ser equivalente à qualidade do princípio ativo, pois influencia na forma com que é utilizado o medicamento. E mais, a informação acerca dos medicamentos deve ser de credibilidade, objetiva, comparativa a fim de que sejam tomadas decisões terapêuticas apropriadas (SISTEMA BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS, 2000).

Apesar da proposta da OMS de melhorar o conteúdo das bulas, muitas informações acerca dos fármacos estão ocultas por nomes científicos completamente desconhecidos da população leiga.

O que torna esta questão ainda mais pontual é o uso irracional de medicamentos juntamente com a desinformação da população acerca das terapias medicamentosas que utiliza, incluindo o desconhecimento do risco decorrente da ingestão repetida de conteúdo alcoólico presente nas fórmulas. Dentre tais fórmulas encontram-se alguns medicamentos que, surpreendentemente, são propagados pelos veículos de informação como sendo uma terapia alternativa, natural e, portanto, mais segura e melhor tolerada pelo organismo.

A real eficácia da resposta à terapia medicamentosa é determinada pelo tipo de interação que o álcool de algumas fórmulas exerce sobre o princípio ativo, assim como sobre sua absorção, metabolização, distribuição e excreção no organismo; não se pode descartar a possibilidade do álcool retardar ou acelerar a absorção e metabolismo do fármaco, causar ausência de resposta terapêutica, ou até mesmo exacerbar os efeitos colaterais, o que precisa ser bem investigado (WANNMACHER, 2007).

Conhecendo a relevância da realidade do uso indiscriminado de medicamentos, incluindo aqueles com conteúdo alcoólico, ainda são escassos os estudos que abordam o assunto. Este trabalho, portanto, abordará o tema, com a seguinte pergunta: Quais são os medicamentos com componentes de base alcoólica disponíveis no mercado e qual a influência da presença do álcool sobre o princípio ativo destes no que se refere à resposta terapêutica?

1 OBJETIVOS

Objetivo geral

Investigar quais são as fórmulas farmacêuticas líquidas ou em suspensão de uso oral que possuem excipientes alcoólicos em sua composição e a ação que estes exercem na resposta terapêutica destes medicamentos.

Objetivos específicos

1. Classificar as principais formas farmacêuticas sólidas e líquidas de medicamentos e sua indicação;
2. Examinar a legislação atual que dispõe acerca dos medicamentos e da utilização de álcool nestes;
3. Investigar quais são os medicamentos líquidos ou em suspensão contendo substância de função alcoólica, o tipo de forma líquida, seu uso entre as diferentes faixas etárias, sua concentração e indicação terapêutica;
4. Analisar a resposta terapêutica das medicações encontradas a partir da influência do excipiente de função alcoólica na farmacodinâmica ou farmacocinética do princípio ativo.

2 METODOLOGIA

O método consistiu em duas partes principais. Primeiramente foi realizada uma pesquisa bibliográfica qualitativa de caráter exploratório sobre o estudo das formas farmacêuticas e o estudo da legislação atual que rege a produção, inspeção e venda de medicamentos, incluindo o uso de etanol em medicações. Esta pesquisa foi feita na Biblioteca da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, e nas bases de dados eletrônicas NCBI (National Center for Biotechnology Information), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e portais eletrônicos do Ministério da Saúde e ANVISA, utilizando as seguintes palavras-chave: administração de medicamentos, administração oral de medicamentos, classificação e preparações farmacêuticas, políticas públicas e álcool.

Posteriormente, foi realizada uma pesquisa experimental descritiva de caráter quantitativo e qualitativo no Compêndio Farmacêutico de Bulas, volume um e dois (BRASIL, 2005), e no Bulário Eletrônico da ANVISA (BRASIL, 2008) pelos medicamentos e compostos terapêuticos de uso oral com substâncias alcoólicas presentes na fórmula. Foram incluídas também na pesquisa as formas líquidas de preparados fitoterápicos e homeopáticos.

A seguir foram analisadas:

1. Classificação dos medicamentos:
 - Forma líquida utilizada;
 - Uso adulto, pediátrico ou ambos;
 - Função terapêutica;
 - Presença de componente alcoólico;
2. Medicamentos classificados como positivos para conteúdo de função alcoólica e/ou classificados como elixir;
3. Quantidade de substância alcoólica presente nos medicamentos encontrados.

Por fim, dentre os medicamentos e compostos terapêuticos encontrados, foi realizada uma investigação na literatura científica acerca da influência da substância alcoólica sobre os aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos destes medicamentos, bem como sobre a eficácia da resposta terapêutica.

3 FORMAS FARMACÊUTICAS

O estudo técnico e científico da preparação das formas farmacêuticas e também dos sistemas envolvidos na liberação dos fármacos denomina-se farmacotécnica. Fármaco é a definição dada à substância utilizada para diagnosticar, mitigar, tratar, curar ou prevenir doenças humanas e animais, podendo ter uma grande variedade de efeitos sobre o organismo. Sendo a descoberta de uma nova substância resultante de estudos do papel deste possível fármaco nos sistemas biológicos. E para isso é preciso compreender o local onde age tal substância, a velocidade com que é absorvida, sua distribuição no organismo, o tempo, modo e velocidade de ação e excreção (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Para que um fármaco chegue ao seu local de ação é preciso uma via de administração efetiva e dosagens adequadas ao peso, idade e patologia de cada indivíduo. As fórmulas farmacêuticas são sistemas de liberação de fármacos cuja função é conter uma quantidade específica da substância que facilitará sua administração em dose precisa. As formas farmacêuticas são compreendidas pelos: comprimidos, cápsulas, soluções orais, géis, injetáveis, supositórios, inalantes, dentre outros (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000). A seguir serão explanadas algumas das formas farmacêuticas.

3.1 Formas Sólidas de Uso Oral

Fórmulas orais secas são utilizadas muito frequentemente devido à estabilidade. As formas podem ser sólidas, em pó, que são destinados aos pacientes com dificuldade de deglutir as formas sólidas maiores, ou granulados utilizados em comprimidos ou para reconstituição em forma líquida.

A preparação farmacêutica em forma de pó decorre de uma subdivisão de um produto em partículas grandes ou de tamanho intermediário, podendo conter parte líquida uniforme em meio aos compostos sólidos. Seu uso pode ser interno ou externo e sua limitação inclui a utilização errônea pelo paciente, o sabor desagradável, a dificuldade de conservação do pó e o custo da fabricação em doses uniformes e individuais (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000). A função do revestimento nas preparações em pó ou sólidas é amenizar o sabor desagradável,

manter a estabilidade do fármaco e proporcionar uma estética agradável ao medicamento (ROLIM; *et. al.*, 2009).

Os grânulos são preparados a partir da umidificação do pó, formando uma massa que produzirá grânulos, ou a partir da compactação do pó ou mistura de pós. Além do princípio ativo, os grânulos podem conter corantes, flavorizantes, dentre outros excipientes. São quimicamente e fisicamente mais estáveis e preferíveis no preparo de soluções que o pó. Alguns medicamentos sob forma de solução ou suspensão oral são a reconstituição de grânulos em água purificada e possuem as mesmas características das formas farmacêuticas líquidas, dentre estes se encontram os sais efervescentes que utilizam grânulos ou pós muito grossos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

As cápsulas são formas sólidas em que dentro de invólucros à base de gelatina estão contidas as substâncias medicinais. A cápsula de gelatina pode ser dura ou mole e até mesmo ter o conteúdo removido no momento da utilização, de acordo com a indicação do farmacêutico. As cápsulas passam pelo estômago e o fármaco somente será absorvido no intestino, por isso é denominada forma farmacêutica de liberação prolongada. A restrição do uso da cápsula está na instabilidade em relação à umidade ambiente, podendo ser decomposta por bactérias em ambientes úmidos ou quebrar em ambientes muito secos, além de não serem recomendadas a indivíduos com dificuldade ou incapacidade de deglutição (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Os comprimidos são formas sólidas que contém tanto o princípio ativo quanto excipientes e podem variar em tamanho, forma, peso, dureza, espessura, dentre outros aspectos. Os excipientes podem ser diluentes ou espessantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, antiaderentes e lubrificantes. Os tipos de comprimido estão listados abaixo:

- a) Comprimidos produzidos por compressão – máquinas exercem grande pressão de modo a compactar o pó;
- b) Comprimidos produzidos por múltipla compressão – As múltiplas compressões resultam em múltiplas camadas, ficando um comprimido dentro do outro. Cada camada, geralmente, contém um princípio ativo diferente e possuem colorações distintas;
- c) Comprimidos revestidos com açúcar – O revestimento é hidrossolúvel, dissolvendo rapidamente após ser deglutido. Sua utilidade está em revestir medicamentos de odor e sabor desagradáveis e também em torná-los mais agradáveis visualmente;
- d) Comprimidos revestidos por película – O revestimento é por uma camada de polímero hidrossolúvel que possui maior durabilidade e rompe-se no trato gastrointestinal;

- e) Comprimidos com revestimento entérico – Este revestimento não se dissolve no estômago, sendo sua dissolução e absorção no intestino, é empregado nos fármacos que irritam a mucosa gástrica ou que são destruídos pelo ácido do estômago;
- f) Comprimidos bucais ou sublinguais – São dissolvidos e absorvidos na mucosa oral ou sob a língua. Esta forma é indicada para os fármacos sujeitos à destruição pelo ácido gástrico ou à má-absorção pelo trato gastrintestinal. Os comprimidos bucais são de absorção lenta enquanto os sublinguais são diluídos quase imediatamente. Isso permite uma absorção muito rápida, chegando imediatamente no coração. Por isso, é usado em casos de infarto do miocárdio;
- g) Comprimidos mastigáveis – São as formas farmacêuticas utilizadas nos multivitamínicos. O processo de mastigação torna a desintegração destes comprimidos rápida e quando isso ocorre, é liberada uma substância saborosa e cremosa. Estas formas são indicadas principalmente para uso pediátrico;
- h) Comprimidos efervescentes – Como já citado são produzidos através da compressão de sais efervescentes;
- i) Comprimidos triturados – São pequenos comprimidos contendo pequena quantidade de fármacos potentes. Podem ser utilizados em preparações sólidas ou líquidas.

3.2 Formas Líquidas de Uso Oral

Soluções são preparações que contém uma ou mais substâncias dissolvidas em um solvente ou mistura de solventes, mutuamente miscíveis. As soluções orais são formas líquidas que contêm flavorizantes e corantes, tornando assim o medicamento mais aceitável ao paladar, também podem conter os estabilizantes a fim de manter uma adequada estabilidade física e química das substâncias ativas. Entretanto, deve-se atentar para a possibilidade de interação química entre os componentes da fórmula que pode alterar a eficácia terapêutica. A utilização das soluções orais é em doses de 5 mL, 10 mL ou 15 mL, medidas respectivamente por colheres de chá, sobremesa e sopa. Alguns medicamentos vêm em forma de pó ou grânulos que contém todos os componentes da fórmula, exceto o veículo, portanto necessitam ser reconstituídos em água (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

As suspensões são constituídas de fármacos, as substâncias ativas, dispersas em um veículo destinado à administração oral. Estas substâncias dispersas são fármacos insolúveis

que são quimicamente instáveis em solução, mas estáveis em suspensão. Esta forma farmacêutica pode vir já dispersa em veículo líquido flavorizado e edulcorado ou em forma de pó para diluição em veículo, que é geralmente água, e posterior agitação para se transformar em suspensão. Além da estabilidade do fármaco, as suspensões são alternativas vantajosas para administração de fármacos aos lactentes, crianças e idosos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Os xaropes são preparações açucaradas, que contem de 60% a 80% de sacarose e podem ou não conter também flavorizantes associados ao princípio ativo. Estas preparações são o veículo do princípio ativo, sendo a forma líquida adequada aos pacientes com dificuldade para deglutir formas sólidas como crianças e idosos e também um meio agradável de administrar substâncias de sabor desagradável. Dentre os medicamentos administrados em forma de xarope, encontram-se, predominantemente, os antitussígenos e anti-histamínicos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Grande parte dos xaropes possui em sua composição: água purificada, sacarose ou outros substitutos açucarados, conservantes antimicrobianos, flavorizantes, corantes e o fármaco; podem conter, além disso, solventes especiais, agentes solubilizantes, espessantes e estabilizantes. O álcool utilizado como solvente pode fazer parte da composição dos xaropes, mas em pequenas quantidades. Como o xarope pode possuir muitos componentes em sua fórmula, o farmacêutico deve estar atento à incompatibilidade entre o fármaco e os outros compostos da preparação (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Sendo os xaropes preparações açucaradas baseadas em sacarose, a população diabética possui como alternativa as fórmulas que utilizam substâncias não-açúcares como a dextrose, o sorbitol, glicerina e o propilenoglicol (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

3.2.1 Elixir

Os elixires são soluções de água e álcool flavorizadas para aumentar sua palatabilidade. Quando comparado ao xarope, o elixir possui menor quantidade de açúcar e viscosidade e sua base hidroalcoólica o torna uma escolha mais frequente pelos farmacêuticos devido à maior estabilidade e facilidade de preparo, pois é veículo adequado tanto para componentes solúveis em água quanto para os solúveis em álcool (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

A quantidade de álcool presente nos elixires pode variar bastante, visto que vai depender da solubilidade dos outros componentes da fórmula, ou seja, para compostos de pouca hidrossolubilidade a proporção de álcool terá de ser maior. Mas o álcool não é o único solvente, podem ser também utilizados o propilenoglicol e a glicerina. Para o sabor adocicado, os elixires contêm sacarose, sorbitol, glicerina ou edulcorantes artificiais, sendo que os elixires de alto teor alcoólico geralmente possuem edulcorantes artificiais (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

A conservação do elixir varia de acordo com a quantidade de álcool nele presente, ou seja, aqueles com mais de 10% de álcool são autoconservantes e não necessitam de antimicrobianos, diferentemente de outras formas farmacêuticas como xaropes, soluções orais, etc.(ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

A terapia utilizando elixir pode ser empregada para diversas patologias, baseada na vantagem de ser flexível quando comparado ao medicamento sólido e de mais fácil dosagem para pacientes com dificuldade na deglutição de sólidos. Entretanto, como possui teor alcoólico, deve ser evitada sua administração a crianças e alcoólatras. Outro cuidado é a necessidade de manter os recipientes bem vedados, opacos e protegidos do calor devido à volatilidade do álcool e de outros componentes da fórmula (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Os principais elixires medicinais são (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000):

- a) Elixir anti-histamínico – É utilizado para aliviar reações alérgicas na rinite, urticária, reação a picada de insetos, etc. Devido à hidrossolubilidade dos sais formados pelas aminas dos anti-histamínicos é necessária pouca quantidade de álcool na solução. A literatura refere 5,6% de álcool;
- b) Elixir de barbiturato – É utilizado para deprimir o Sistema Nervoso Central (SNC) através da ação sedativa e hipnótica dos barbituratos. A dose sedativa é pequena e reduz a ansiedade, inquietação, tensão emocional e pode aliviar certos estados convulsivos, sendo o medicamento utilizado o fenobarbital. Já a dose hipnótica é maior e utilizada para o tratamento da insônia. O uso prolongado de barbituratos pode causar dependência física ou psíquica, além de sonolência e letargia. Para o preparo deste elixir é necessário de 7% a 14% de álcool que é a dose mínima que garante a solubilidade do barbiturato. Em alguns casos, a glicerina é usada para aumentar a solubilidade;
- c) Elixir esteróide-adrenocortical – O fármaco utilizado, a dexametasona, é útil no tratamento da artrite reumatóide, das doenças cutâneas, alergias e doenças

inflamatórias. A literatura refere que a solução possui 5% de conteúdo alcoólico;

- d) Elixir analgésico e antipirético – É utilizado para diminuir a dor e a febre em pacientes com dificuldade para ingerir formas sólidas de medicamentos. Pode ser isento de álcool;
- e) Elixir anticolinérgico – Usado para controlar a acidez gástrica, espasmos das vísceras, hipermotilidade intestinal e cólicas abdominais. A literatura refere que possui 20% de álcool;
- f) Elixir cardiotônico – Utiliza a digoxina que aumenta a força de contração cardíaca. A solução contém 10% de álcool;
- g) Elixir expectorante – São várias as substâncias utilizadas que conferem ação expectorante e pode exercer também efeito antitussígeno. A literatura refere conteúdo alcoólico de 39% a 44%;
- h) Elixir expectorante mucolítico – Utilizado na asma e bronquite para liquefazer o muco. Contém 21,75% de álcool;
- i) Elixir relaxante do músculo liso – Usado na asma e outras doenças. A literatura não apresenta dados sobre o conteúdo alcoólico.

3.3 Formas Sólidas e Líquidas de Administração Parenteral

A palavra Parenteral se refere à injeção de medicamento. Do grego *para* e *enteron* que significam fora do intestino, ou seja, uma via diferente da oral. Esta via é utilizada para obtenção de ação rápida do fármaco, assim como para medicação do paciente inconsciente, impossibilitado de aceitar medicação por via oral ou quando a droga não é adequadamente eficaz por outras vias. Os medicamentos parenterais são formas farmacêuticas estéreis, ou seja, livres de qualquer contaminação por microorganismos, o que é imprescindível visto que estas preparações entram em contato direto com fluidos e tecidos passíveis de infecção. As vias parenterais podem ser intra-articular, intra-sinovial, intravertebral, intratecal, intra-arterial, intracardíaca e as mais comuns, intravenosa, intramuscular, intradérmica e subcutânea (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

As formas farmacêuticas parenterais podem ter pequeno ou grande volume, dependendo da maneira como são utilizadas. Os injetáveis estão divididos em 5 categorias:

1. Medicamentos, soluções ou emulsões para injeção, ex: insulina;
2. Líquidos concentrados ou sólidos secos com tampões, diluentes ou outras substâncias aditivadas com solventes para que produzam soluções estéreis;
3. Sólidos secos ou preparação líquida concentrada com um ou mais tampões, diluentes ou outros componentes e destinados à injeção;
4. Suspensões estéreis que não devem ser administrados pela via intravenosa ou intravertebral;
5. Sólidos secos adicionados a veículos para preparações estéreis.

Apesar de a medicação parenteral ser preparada de modo semelhante às soluções e suspensões orais, algumas diferenças são claras, tais como: é proibido o uso de corantes, deve haver um alto padrão de pureza no medicamento, o uso de tampões, estabilizantes e conservantes são restritos a alguns produtos e seguem diretrizes específicas para uso, todos os produtos são estéreis, os recipientes devem ter vedação hermética e serem estéreis, os pós estéreis devem ser transformados em soluções ou suspensões imediatamente antes da injeção, etc. Estes cuidados são indispensáveis para garantir a segurança e eficácia na administração destes medicamentos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

4 LEGISLAÇÃO QUE REGE O USO DE MEDICAMENTOS

Em 2004, a ANVISA estabeleceu a Política Nacional de Medicamentos do Ministério da Saúde (MS), redefinindo as normas de registro de medicamentos.

As medicações foram classificadas em homeopáticas, fitoterápicas e substâncias quimicamente definidas, sendo que para cada categoria foi elaborada legislação própria. A categorização da Política Nacional de Medicamentos (BRASIL, 2004) estabeleceu definições para cada uma das classes. Segundo esta Política a homeopatia produz medicamentos cuja propriedade terapêutica é decorrente da energia vital procedente do processo de dinamização de extratos vegetais, animais ou minerais; a fitoterapia desenvolve compostos de extratos vegetais de eficácia assegurada e também mais seguros do que as substâncias sintéticas; por fim as substâncias quimicamente definidas são aquelas isoladas ou sintetizadas por meio de tecnologia (BRASIL, 2004).

Desde a Política Nacional de Medicamentos, a ANVISA vem investindo ainda mais em pesquisas da Farmacopéia Brasileira, assim como em certificação para as indústrias farmacêuticas comprometidas com as boas práticas de fabricação. E para garantir a qualidade dos medicamentos produzidos, a farmacovigilância conta com a adesão de órgãos de toxicologia, secretarias estaduais de saúde e hospitais-sentinela, além da base de dados internacionais. (BRASIL, 2004).

O controle da qualidade e eficácia das classes de medicamentos produzidos nacionalmente é feito na linha de produção, tendo como parâmetro inicial o controle da qualidade através de ensaios clínicos e revisão bibliográfica em pesquisas populacionais para medicamentos tradicionais, fármacos sintéticos, fitoterápicos, homeopáticos, vitaminas e associações. A qualidade da matéria-prima deve ser assegurada na garantia de sua bioequivalência, ou seja, através de associações racionais em que esteja evidente a eficácia sem o aumento da toxicidade (BRASIL, 2004).

A Política Nacional de Medicamentos também consolidou algumas regras gerais concernentes à fabricação e registro de medicações. Foi estabelecido como pressuposto a verificação da qualidade, segurança e eficácia terapêutica dos medicamentos, sendo exigido das empresas farmacêuticas o certificado de boas práticas de fabricação que inclui uma melhora no monitoramento da qualidade dos medicamentos que são comercializados e redução das associações irracionais - aquelas que ao associarem dois ou mais princípios ativos aumentam a toxicidade, mas não a eficácia terapêutica.

Entretanto, além do controle da fabricação de medicamentos adequados é necessário que haja um consumo correto e seguro das medicações produzidas. E para que houvesse a garantia do uso correto e seguro dos medicamentos distribuídos no país, a ANVISA estabeleceu a RDC nº 140, de 29 de maio de 2003, que estabelece o conteúdo obrigatório das bulas. Estas devem conter:

1. Identificação do medicamento contendo a informação genérica do princípio ativo, as formas farmacêuticas, as vias de administração, apresentações do medicamento e composição com descrição qualitativa e quantitativa;
2. Informações ao paciente em linguagem de fácil compreensão, referindo sinais e sintomas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID 10), ação do medicamento, indicações, riscos, modo de uso e reações adversas, além de informações relativas à conservação;
3. Informações técnicas aos profissionais de saúde, contendo todos os itens relativos à informação ao paciente e mais as advertências, posologia, uso em grupos de risco, interações medicamentosas e superdosagem;
4. Informações legais como o número de registro na ANVISA/MS, farmacêutico responsável e seu número no Conselho Regional de Farmácia, nome e endereço do Fabricante, Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica e telefone para atendimento ao consumidor.

Ainda de acordo com a RDC nº 140, a bula dos medicamentos genéricos, similares e fitoterápicos deverá conter as mesmas informações que a bula dos medicamentos padrão, não sendo aceitável a divulgação de conteúdo insuficiente ou menor. Os medicamentos que são comercializados para estabelecimentos de saúde em grandes quantidades/embalagem primária deverão ser acompanhados de uma bula para cada unidade de saúde (alas, de hospitais, postos de atendimento básico de saúde, unidades de emergência, etc.). E quando a medicação possuir substância que represente restrição que pode acarretar risco de vida pode ser exigido um adendo à bula. A ANVISA se reserva no direito de alterar ou complementar os dados da bula sempre que for necessário a fim de esclarecer os usuários ou por razões técnico-científicas.

Para um melhor controle do uso de medicamentos considerados potencialmente perigosos, em 12 de maio de 1998 foi lançada a Portaria nº 344 que diz respeito ao Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Esta Portaria atendeu a necessidade de estabelecer uma melhoria nas ações da ANVISA afim de um adequado controle e minimização do uso indevido de substâncias e medicamentos de uso

controlado, também estabeleceu a concessão de autorização especial para indústrias farmacêuticas, veterinárias e farmoquímicas.

A autorização especial capacita as indústrias a atuar na extração, produção, transformação, fabricação, fracionamento, manipulação, embalagem, distribuição, transporte, reembalagem, importação e exportação das substâncias constantes nas listas do Regulamento Técnico. Há também as autorizações que são concedidas às farmácias, empresas importadoras e distribuidoras, empresas com atividade de plantio, cultivo e colheita de plantas das quais são extraídas substâncias das medicações controladas e para estabelecimento de ensino, pesquisa e trabalhos médico-científicos (BRASIL, 1998).

Os medicamentos de uso controlado que constam no Regulamento Técnico são classificados em: entorpecentes, substâncias entorpecentes com uso em concentrações especiais, psicotrópicos, psicotrópicos anorexígenos, substâncias de controle especial renitóicas, imunossupressoras, antiretrovirais e anabolizantes, substâncias precursoras de entorpecentes e/ou psicotrópicos, insumos químicos usados como precursores de entorpecentes e/ou psicotrópicos, plantas com potencial uso entorpecente ou psicotrópico e substâncias proscritas (BRASIL, 1998).

Ao observar as classes de medicamentos controlados e proscritos, percebe-se que muitos estão relacionados a substâncias de abuso, ou melhor, a drogas de abuso. Dentre as substâncias de uso proscrito no país presentes no Regulamento Técnico que também listam entre as drogas causadoras de dependência estão: *Cannabis sativum* (maconha), *Erytroxylum coca* (cocaína), *Lophophora Williams* (cacto peyote), *Datura suaveolan* (trombeteira), *Prestonia amazônica* (um tipo de erva ayahuasca), Ácido lisérgico (LSD), Heroína, Efedrina (Anfetamina), etc. (BRASIL, 1998).

A ingestão freqüente de álcool também é passível de causar dependência, o que o torna uma droga de abuso assim como as substâncias listadas acima. A diferença entre o álcool e outras substâncias que causam dependência é que ele é uma droga lícita.

4.1 Legislação que rege a utilização de substâncias alcoólicas na composição dos fármacos

Apesar de não figurar como princípio ativo em medicamentos, substâncias alcoólicas estão presentes nos insumos/excipientes de medicamentos. A definição de insumo farmacêutico refere que insumo é uma substância complementar de qualquer natureza, empregada em medicamentos ou recipientes (BRASIL, 1977). A definição de excipientes é: excipientes são substâncias que não apresentam atividade farmacológica, usadas para dotar os medicamentos de estabilidade, biodisponibilidade, aceitabilidade e facilidade de administração (BRASIL, [ca. 2006]).

Portanto, insumos e/ou excipientes devem atuar como adjuvantes, ou seja, prevenindo alterações no medicamento e melhorando suas características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas. Mas apesar deste pressuposto e da utilização em larga escala, mesmo em quantidades usualmente baixas, estas substâncias complementares podem acarretar reações alérgicas e outros efeitos colaterais, podem igualmente afetar a efetividade, estabilidade e a potência do princípio ativo do medicamento (BRASIL, [ca. 2006]).

É conhecido que o álcool como substância complementar não deva exercer atividade farmacológica, apesar de ser possível este gerar alguns efeitos colaterais. Entretanto, há uma verdadeira contradição na legislação referente, principalmente, à utilização do álcool como insumo inerte.

A Farmacopéia Homeopática Brasileira, estabelecida pela Portaria nº 1.180, de agosto de 1997 (BRASIL, 1997), propõe a utilização de glicerol, uma substância alcoólica e o próprio álcool na concentração de 90%, incluindo suas diluições, como opções para adjuvantes na extração de princípios ativos para posterior preparo de algumas formas farmacêuticas de medicamentos. A utilização de álcool, na concentração de 70% ou mais, como solvente para extração de extratos vegetais também é método de obtenção dos compostos fitoterápicos baseados em tintura-mãe. Será discutido posteriormente, como são produzidos os medicamentos homeopáticos e fitoterápicos a partir dos extratos alcoólicos. Contudo, é sabido que mesmo que o teor alcoólico seja reduzido no decorrer do processo de fabricação, a posologia e o tempo de uso destes tipos de medicações não são bem

estabelecidos (BRASIL, 1997). Os princípios da segurança, qualidade, efetividade e controle assegurados na legislação concernente ao uso de medicamentos quando confrontados com a quantidade elevada de álcool em medicações levam a crer que pode haver uma postura permissiva relativa ao uso do álcool pela indústria farmacêutica, pois ainda faltam estudos que comprovem a segurança dos adjuvantes alcoólicos nos medicamentos. Por isso, são necessárias maiores investigações que atestem que a ingestão de conteúdo alcoólico, várias vezes ao dia durante semanas, não acarretará efeitos colaterais danosos ao indivíduo, incluindo déficits cognitivos, injúria hepática, renal, senão a dependência química.

Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA), após considerar as recomendações do Comitê de assessoria de medicamentos vendidos sem prescrição médica em conjunto com o Comitê de medicamentos da Academia Americana de Pediatria e a Associação dos fabricantes de medicamentos sem prescrição médica, num Encontro para discussão do conteúdo alcoólico de medicações realizado em 1993, estabeleceu valores para a venda de medicamentos com conteúdo alcoólico sem prescrição médica. O limite estabelecido é de 0,5% de conteúdo alcoólico para medicações pediátricas destinadas a menores de 6 anos, 5% para medicações pediátricas para crianças de 6 a 12 anos e 10% de álcool para medicamentos destinados a adultos e maiores de 12 anos (DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1993). No Brasil, até os dias atuais, a única proibição relativa ao álcool em medicamento foi o já citado veto do uso de etanol nas medicações fortificantes, estimulantes do apetite e crescimento, tônicos e complementos de ferro e fósforo pela Resolução nº 543 de 2001 (BRASIL, 2001). Mas ainda restam muitos medicamentos no mercado que podem estar expondo crianças e adultos ao etanol através de substâncias complementares alcoólicas com função farmacológica ativa, como o etanol, propilenoglicol, álcool benzílico, entre outros.

5 CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS PESQUISADOS

Como já citado anteriormente, a pesquisa dos medicamentos envolveu buscas tanto nos dois volumes do Compêndio de Bulas lançado pela ANVISA em 2005 (BRASIL, 2005), quanto no Bulário eletrônico da ANVISA (BRASIL, 2008). Foram encontradas 179 bulas que correspondiam a 135 medicamentos de uso oral na forma farmacêutica líquida ou em suspensão a reconstituir. A distribuição do total de bulas encontradas quanto ao local é demonstrada no gráfico abaixo.

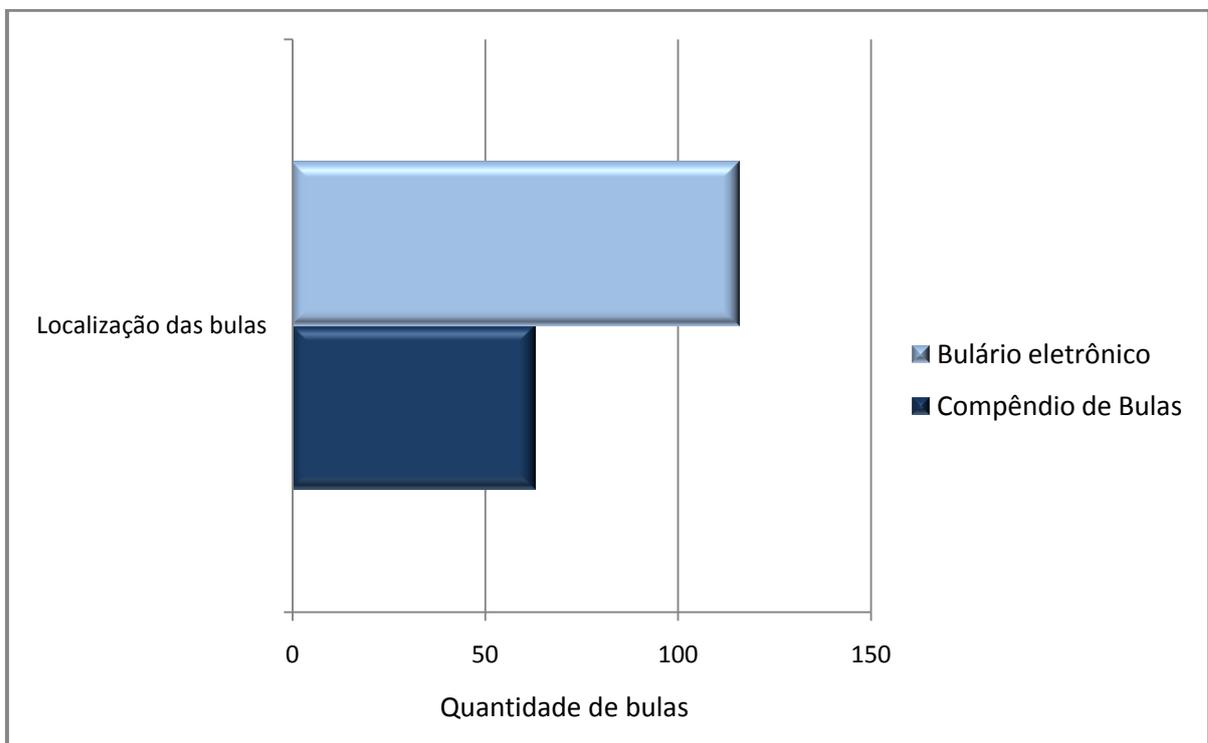


Gráfico 1. Distribuição das bulas de medicamentos em suspensão a reconstituir e em formas líquidas de uso oral de acordo com o local e a quantidade encontrada.

Comparando a quantidade de bulas encontradas de acordo com o local da pesquisa, demonstrado no gráfico acima, é possível perceber que o Bulário eletrônico teve quase o dobro do número de bulas encontradas (n=116) quando comparado ao Compêndio (n=63). Do total de bulas encontradas, quarenta e quatro medicamentos possuíam suas bulas no Compêndio e também no Bulário eletrônico, contudo não foram encontradas diferenças na redação das bulas nos diferentes locais. A razão para a quantidade maior de bulas de medicamentos (em suspensão a reconstituir e formas líquidas de uso oral) constar no Bulário eletrônico pode estar relacionada à melhoria e facilitação do acesso das bulas aos usuários de medicamentos.

De acordo com a RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009, que estabelece novas regras para a elaboração das bulas, é dada a orientação para as empresas farmacêuticas detentoras de registro de medicamentos que enviem o texto da bula em formato eletrônico para a ANVISA afim de constarem no Bulário eletrônico da Agência, estando disponíveis para consulta pública (BRASIL, 2009). Visto que nos últimos anos tem ocorrido uma desburocratização do acesso às bulas, juntamente com o aumento do número de novos medicamentos disponíveis no mercado é justificável um maior número de bulas constarem no Bulário eletrônico.

Conhecendo o local das bulas pesquisadas, foram classificadas as formas farmacêuticas líquidas dos medicamentos.

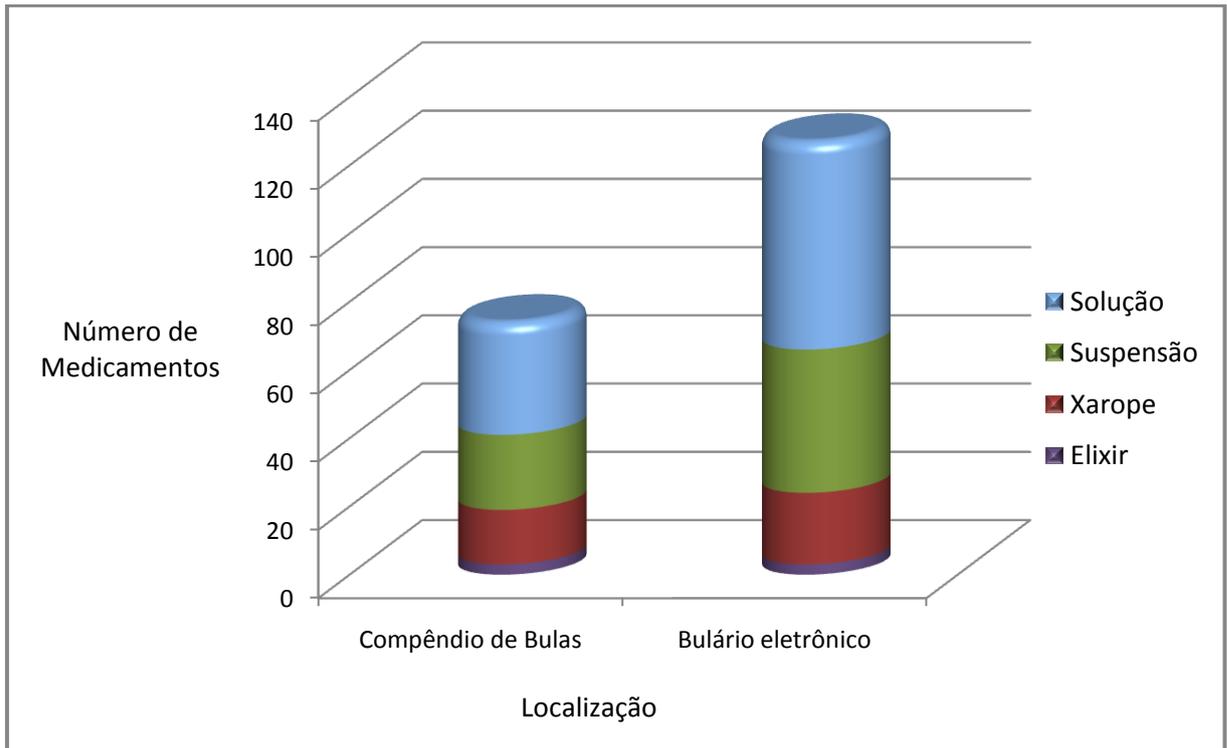


Gráfico 2. Classificação dos medicamentos quanto à quantidade e o tipo de forma líquida, inclusive suspensão a reconstituir, encontrados nas bulas do Compêndio e/ou Bulário eletrônico.

Dentre as principais formas encontradas tanto no Compêndio quanto no Bulário, destacaram-se a solução (nº total=72) e a suspensão a reconstituir (nº total=46), em seguida o xarope (nº total=28). Medicamentos em forma de elixir (nº total=4) figuram em poucos casos, visto sua elevada concentração alcoólica e o risco aumentado de intolerância e efeitos adversos. O xarope apesar de ser mais freqüente que o elixir, também está em menor quantidade devido à presença de quantidades elevadas de açúcar e sua contra-indicação a indivíduos diabéticos.

A soma de todas as medicações nas diferentes formas farmacêuticas de uso oral encontradas foi maior (n=150) que o total de medicamentos (n=135). Isto se deve a vários medicamentos que possuem mais de um tipo de forma farmacêutica disponível, por exemplo: o medicamento a base de carbocisteína cujo nome comercial é Mucolitic está disponível no mercado na forma de xarope ou solução (MUCOLITIC, [ca.2005]), já o Dimetapp, a base de pseudoefedrina e bronfeniramina, está disponível na forma de xarope ou elixir (DIMETAPP, 2007).

Visto que o objetivo deste trabalho é avaliar o conteúdo alcoólico dos medicamentos, foi também relevante pesquisar a indicação dos medicamentos quanto à faixa etária.

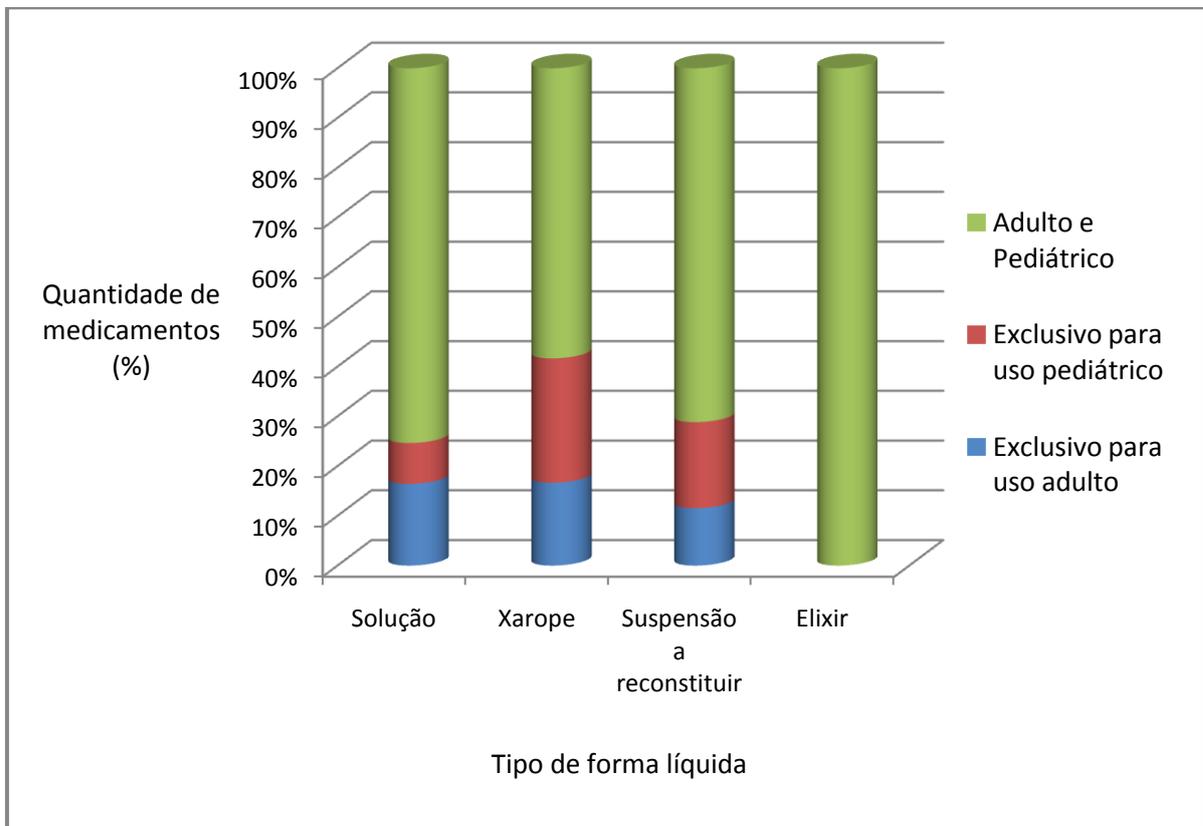


Gráfico 3. Indicação relativa à faixa etária das medicações nas formas líquida ou suspensão a reconstituir.

Através do gráfico 3, percebe-se que independentemente da forma farmacêutica de uso oral, a maioria destas medicações não possui contra-indicações relativas à faixa etária. Dentre as exceções estão a solução de Lexotan, a base de bromazepina, destinada exclusivamente a adultos (LEXOTAN, 2008) e o Flagil, a base de benzoilmetronidazol, destinado exclusivamente à população pediátrica (FLAGIL, [ca. 2005]). Medicamentos em forma de xarope possuem mais indicação pediátrica o que é justificado pela fácil ingestão e melhor palatabilidade. Os elixires, como demonstrado no gráfico, não possuem restrições quanto às faixas etárias.

Os medicamentos pesquisados também foram classificados quanto à propriedade terapêutica. Como foi encontrada grande diversidade de funções, para uma melhor abordagem neste trabalho, os gráficos foram elaborados de modo a representar as propriedades terapêuticas referentes à atuação em diferentes sistemas orgânicos (Sistema respiratório, Trato gastrointestinal, Sistema imune e Sistema Nervoso) ou em microorganismos.

Apenas um medicamento dos medicamentos encontrados possuía ação no Sistema Cardiovascular que foi o elixir de Digoxina.

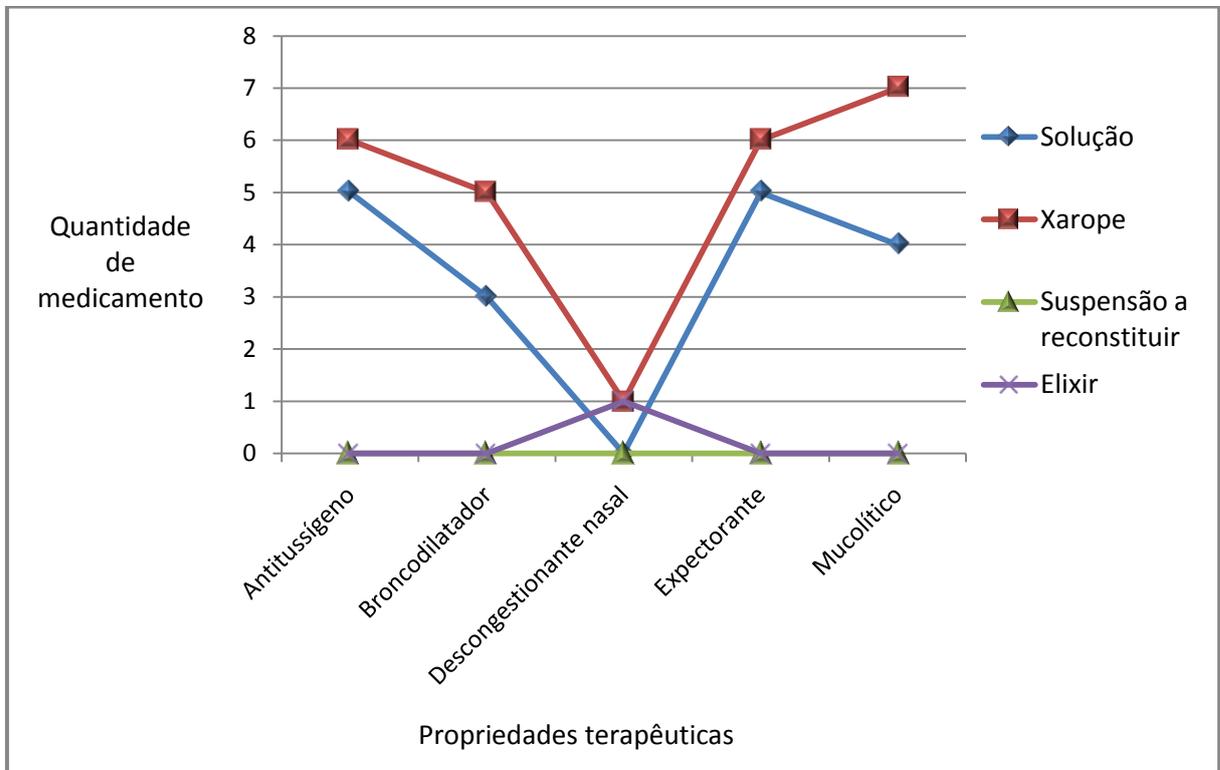


Gráfico 4. Propriedades terapêuticas das diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral concernentes ao Sistema Respiratório.

A partir do gráfico 4, é possível perceber que apesar dos medicamentos em forma de solução serem, de maneira geral, mais frequentes que as outras formas líquidas, no caso de medicações destinadas a afecções do trato respiratório, predominam os xaropes, seguidos das soluções. É possível inferir que a maior prevalência dos xaropes se deve a faixa etária mais atingida pelas afecções respiratórias, em geral crianças e idosos, nos quais os xaropes são melhor tolerados devido ao sabor mais agradável.

Não foram encontrados medicamentos em suspensão com tais propriedades terapêuticas. E apenas um medicamento foi encontrado na forma de elixir, o Dimetapp, cujos princípios ativos são a pseudoefedrina e a bronfeniramina, com função de descongestionante nasal (DIMETAPP, 2007). Dentre as propriedades com maior número de medicamentos encontram-se os mucolíticos, seguidos dos expectorantes e antitussígenos.

Alguns destes medicamentos possuem mais de uma função terapêutica no mesmo sistema, entretanto todas as funções terapêuticas de cada medicação foram colocadas no gráfico.

O gráfico a seguir representa as funções dos medicamentos no Sistema Gastrointestinal.

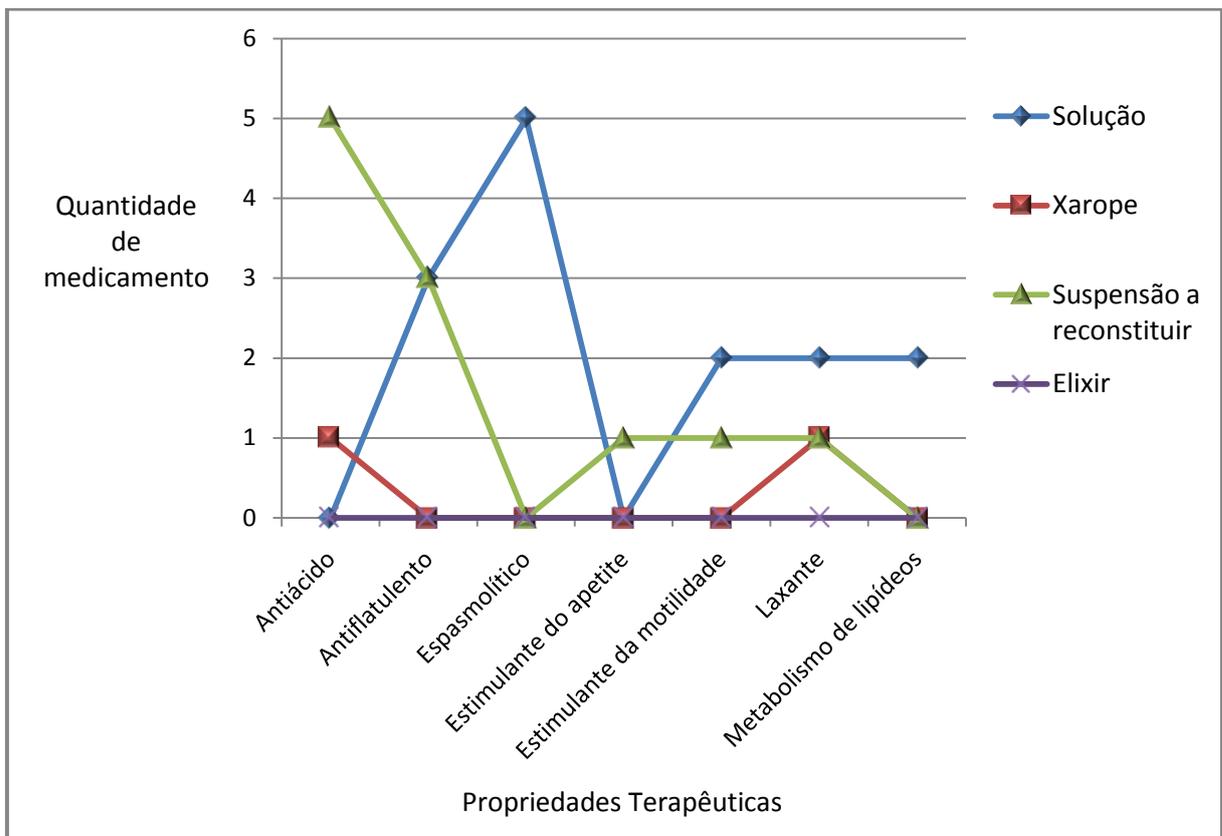


Gráfico 5. Propriedades terapêuticas das diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral concernentes ao Sistema Gastrointestinal.

Quanto às propriedades terapêuticas referentes ao Sistema Gastrointestinal, percebe-se muita diferença quanto às formas farmacêuticas disponíveis no mercado. A solução é a forma líquida de uso oral disponível para a função de espasmolítica. Com relação aos medicamentos antiácidos, a forma em suspensão a reconstituir é a mais utilizada, destacando apenas um xarope com esta função. Os estimulantes do apetite também não possuem formas em solução, apenas em suspensão.

Os xaropes não são tão frequentes, figuram apenas na função de antiácido e laxante. Não foi encontrado medicamento na forma de elixir que tenha propriedade terapêutica no sistema gastrointestinal.

O gráfico que segue representa as funções terapêuticas referentes ao Sistema Imune.

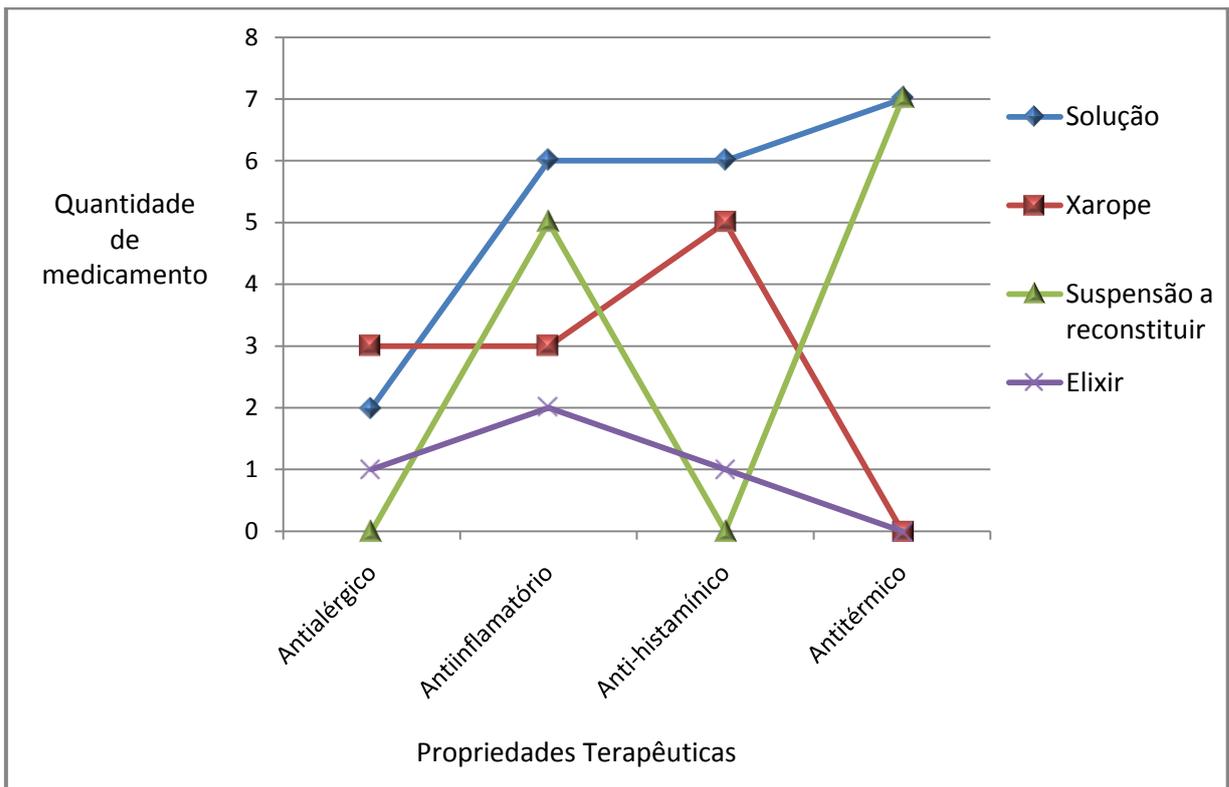


Gráfico 6. Propriedades terapêuticas das diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral concernentes ao Sistema Imune.

Apenas quatro propriedades terapêuticas se destacam no que se refere ao Sistema Imune, entretanto, dentre os gráficos já apresentados, este demonstra uma maior distribuição entre as diferentes formas farmacêuticas.

As soluções são mais as formas mais frequentes nas diferentes funções, com exceção dos antialérgicos onde predominam os xaropes. Os xaropes figuram em quase todas as propriedades, exceto nos medicamentos imunossuppressores. As suspensões são as formas farmacêuticas de antiinflamatórios e imunossuppressores.

Medicamentos em forma de elixir que quase não são encontrados nos outros gráficos, neste, está presente nas funções de antialérgico, antiinflamatório e anti-histamínico.

O gráfico a seguir representa os medicamentos com funções terapêuticas no Sistema Nervoso.

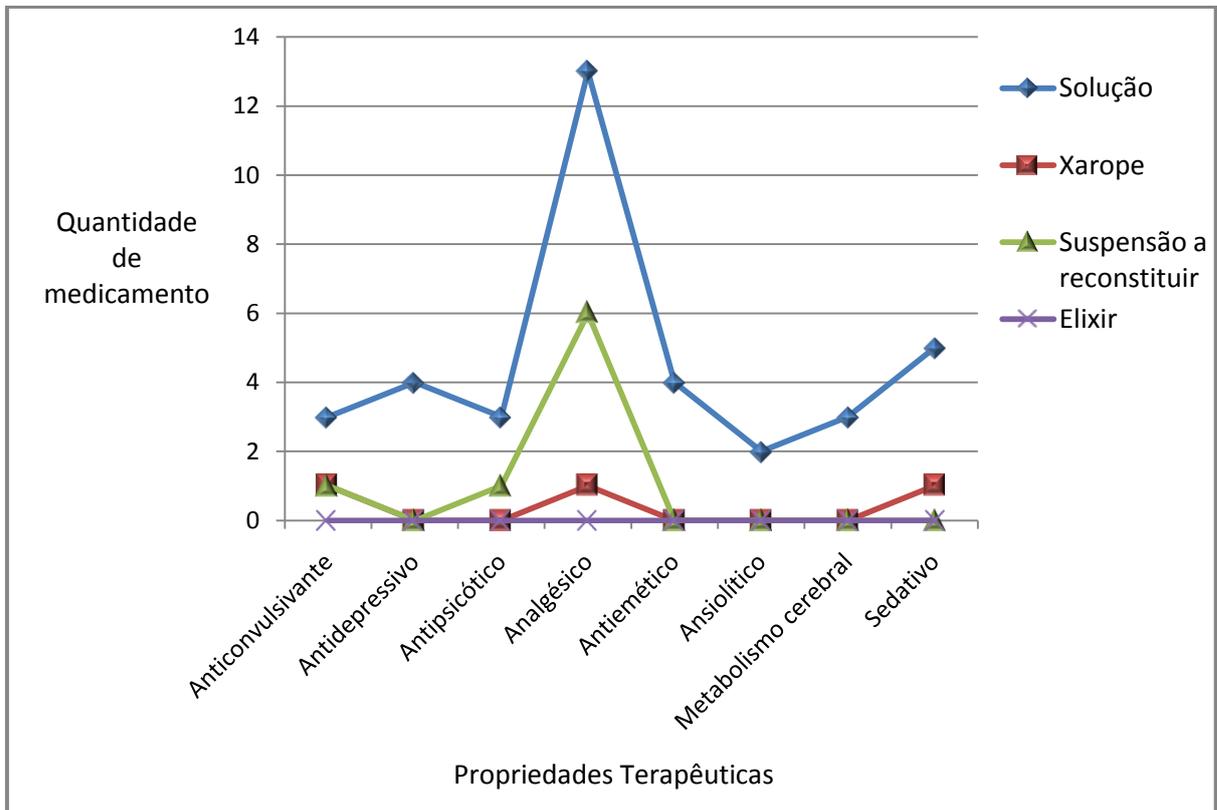


Gráfico 7. Propriedades terapêuticas das diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral concernentes ao Sistema Nervoso.

Os medicamentos com indicações para efeitos no Sistema Nervoso são os que possuem maior número de propriedades terapêuticas dentre os gráficos já representados. Apesar das diferentes funções, as soluções ainda predominam. As suspensões figuram nos anticonvulsivantes, antipsicóticos e analgésicos.

Os xaropes possuem propriedades anticonvulsivante, analgésico ou sedativo. Não foi encontrado medicamento em forma de elixir nesta categoria, visto que o elixir apresenta um maior conteúdo alcoólico, podendo interferir de alguma forma no princípio terapêutico.

Dentre todas as propriedades dos medicamentos, o destaque foi para os analgésicos, a justificativa é a alta prevalência de dor nas diversas afecções, a popularidade deste tipo de medicamento na população, a divulgação na mídia, o aumento da auto-medicação e a venda sem a necessidade de prescrição médica.

O gráfico a seguir representa os medicamentos com função em infecções e parasitoses.

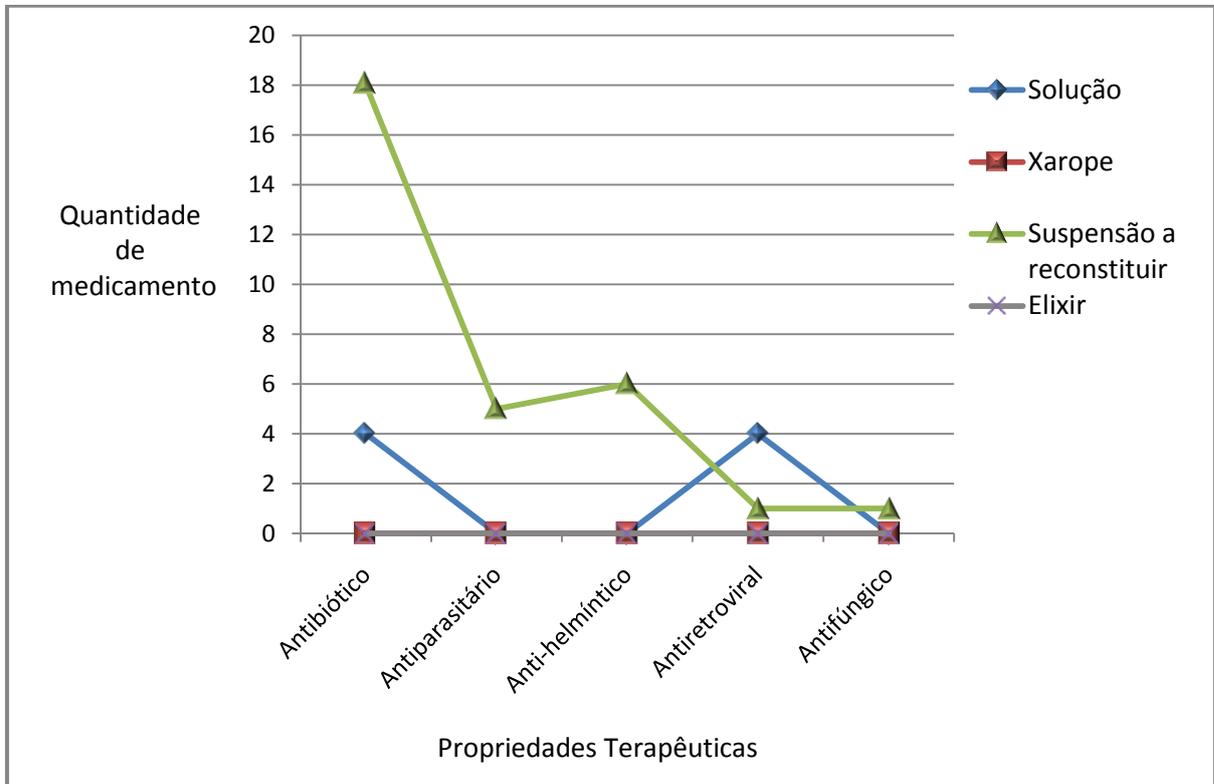


Gráfico 8. Propriedades contra microorganismos e parasitas das diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral.

No gráfico 8 é possível perceber que a forma farmacêutica mais frequente é a suspensão a reconstituir, seguida da solução. Medicamentos em forma de solução estão disponíveis com as funções de antibiótico e antiretroviral.

Não foi encontrado medicamento em forma de xarope ou elixir com tais propriedades terapêuticas.

Dentre as propriedades terapêuticas do gráfico acima, destacam-se os antibióticos o que é justificável pela alta popularidade destes medicamentos, que inclusive, vem crescendo com o passar dos anos entre a população.

Os gráficos 1 ao 8 representaram análises das informações gerais dos medicamentos pesquisados, outras informações como o nome comercial e do princípio ativo estão em anexo no quadro 1.

Após a classificação geral dos medicamentos, foi realizada uma busca pelas substâncias alcoólicas. Todas as substâncias alcoólicas encontradas não figuravam entre os princípios ativos, mas sim nos excipientes de cada fórmula. Os achados estão nos gráficos a seguir que representam os compostos de natureza alcoólica que podem ou não estar contidos nos medicamentos encontrados.

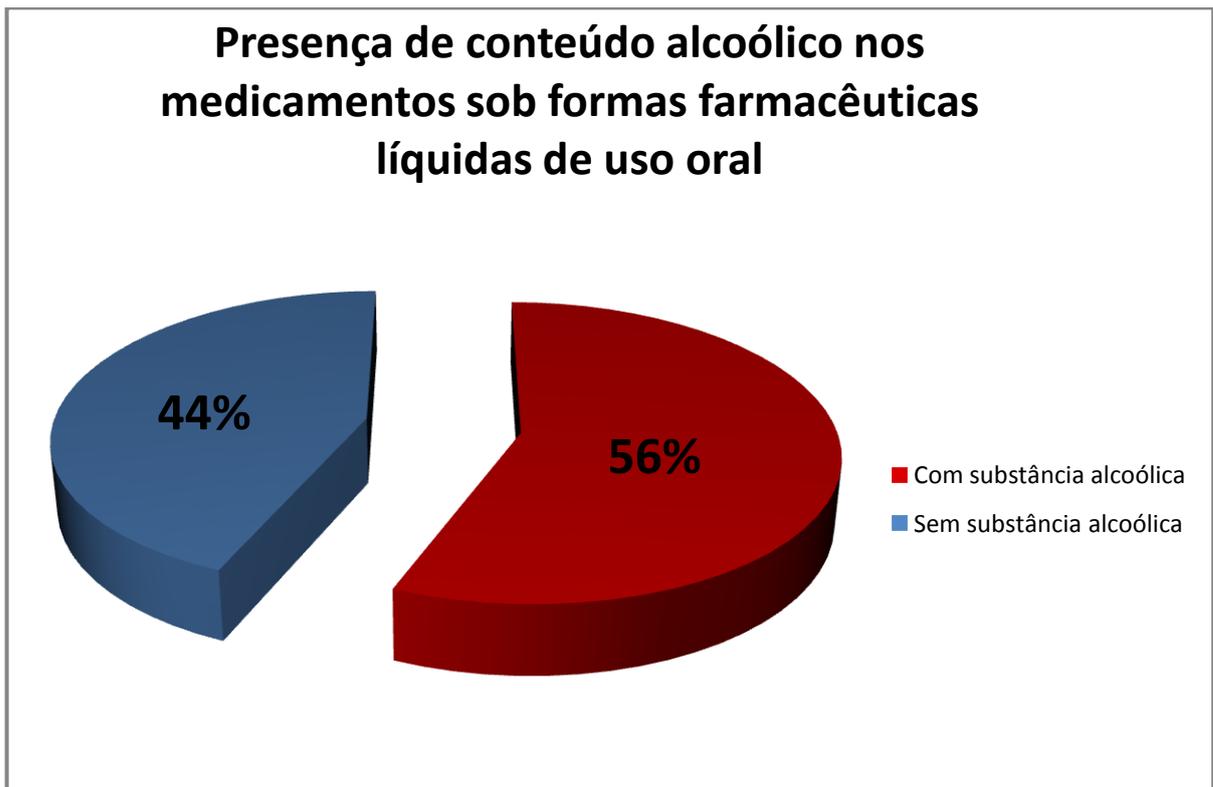


Gráfico 9. Porcentagem de medicamentos, nas formas líquidas de uso oral, com presença ou não de substância alcoólica (Presença de conteúdo alcoólico n=76; Sem conteúdo alcoólico n=59).

Através da representação da presença de substância alcoólica, percebe-se que é maior a quantidade de medicamentos na forma líquida e de uso oral que contém alguma substância alcoólica quando comparado àqueles que não possuem estas substâncias.

Apesar disto, o gráfico 9 apenas separa os medicamentos utilizados em duas grandes classificações: com e sem conteúdo alcoólico, mas quais são as substâncias alcoólicas que fazem parte da composição destes medicamentos? A resposta está representada no gráfico a seguir.

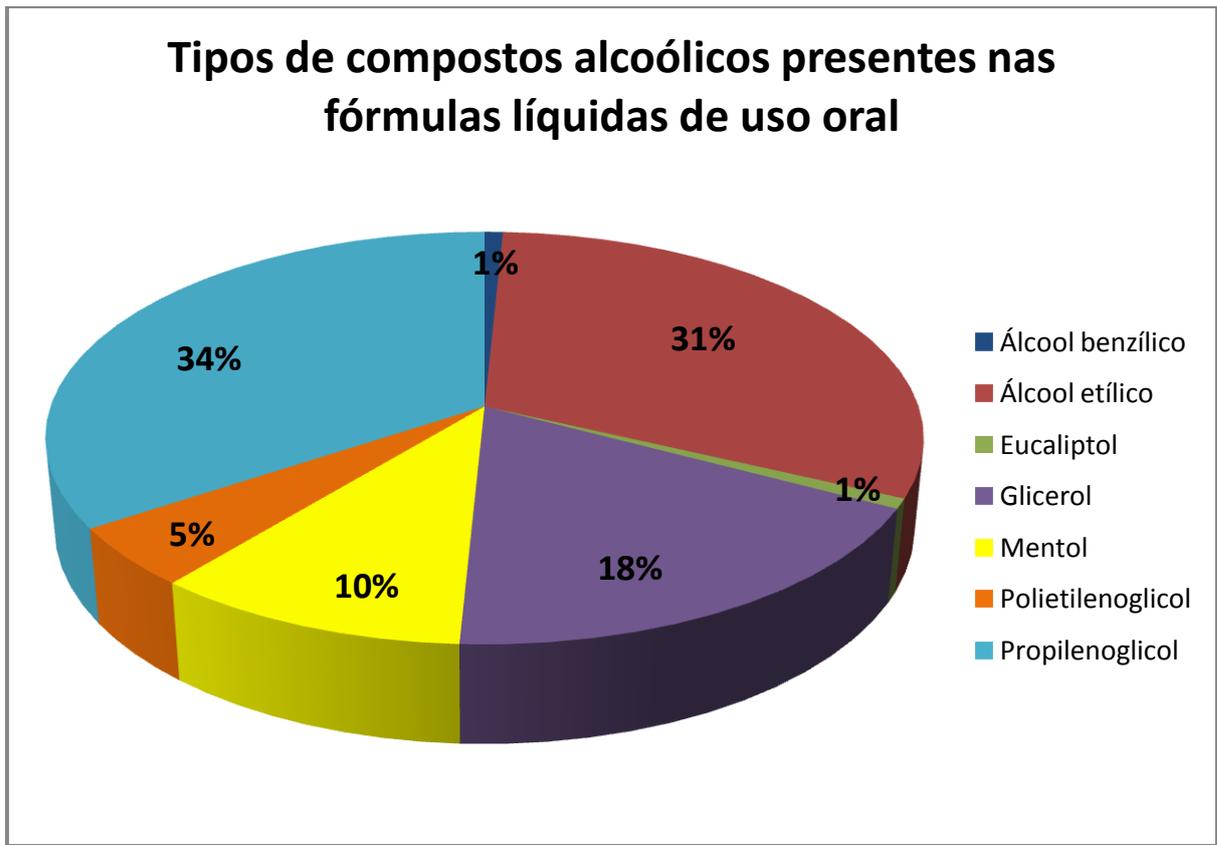


Gráfico 10. Distribuição geral dos diferentes tipos de compostos alcoólicos nas formas líquidas de medicamentos de uso oral (álcool benzílico n=1; álcool etílico n=40; eucaliptol n=1; glicerol n=23; mentol n=13; polietilenoglicol n=6; propilenoglicol n=44).

Com o gráfico 10 é possível perceber a variedade de compostos alcoólicos presentes nos medicamentos pesquisados. Conhecendo as informações gerais dos compostos alcoólicos encontrados nos excipientes dos medicamentos pesquisados, é necessário saber a distribuição destas substâncias nas diferentes formas farmacêuticas.

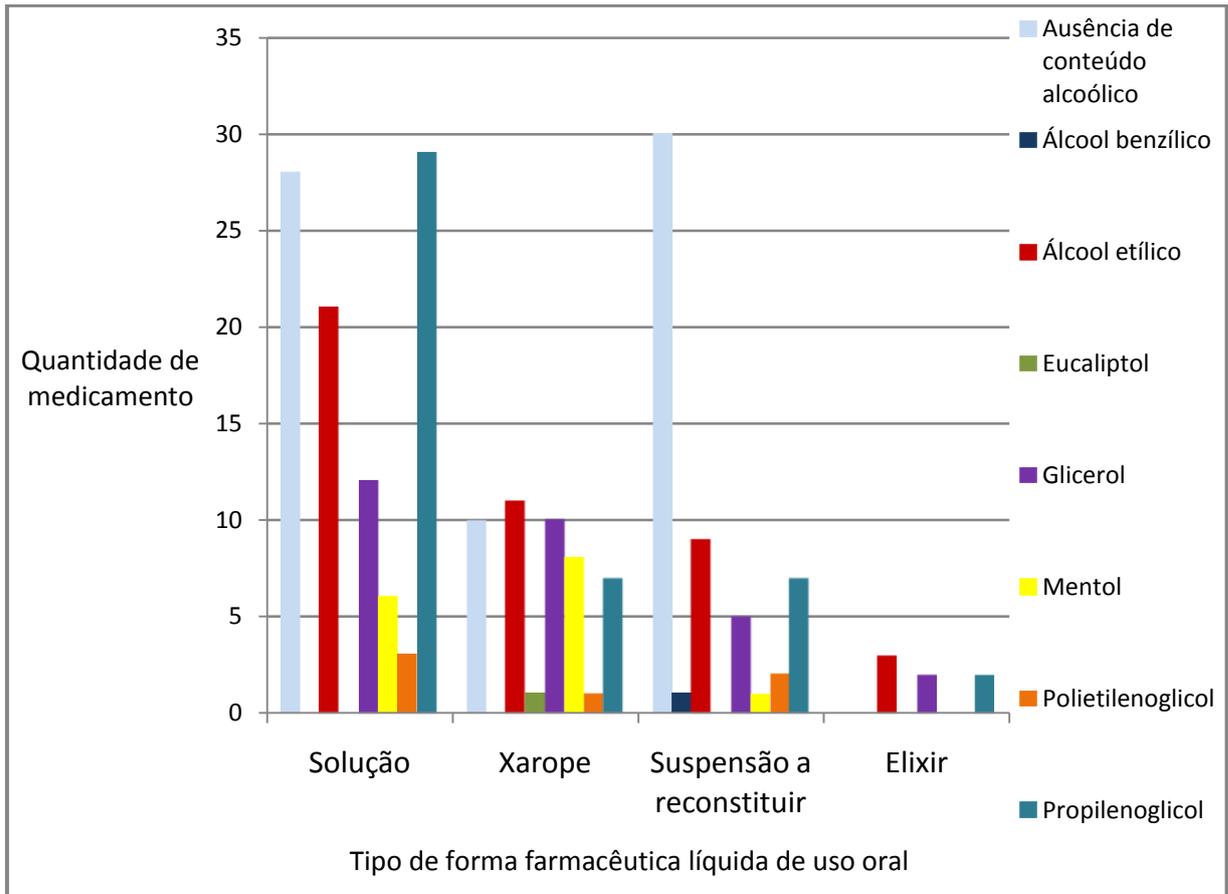


Gráfico 11. Número de medicamentos nas diferentes formas farmacêuticas líquidas de uso oral contendo ou não substâncias alcoólicas.

O gráfico 11 mostra a distribuição dos componentes alcoólicos das fórmulas dos medicamentos nas diferentes formas farmacêuticas pesquisadas. É possível perceber que nas soluções, xaropes e elixires, a quantidade de medicamentos com substância alcoólica na composição ultrapassou a daqueles sem nenhuma substância alcoólica. Enquanto na suspensão houve um maior número de medicamentos cuja fórmula era ausente de algum tipo de álcool, nos elixires predominaram as fórmulas que continham alguma substância alcoólica. Lembrando que as substâncias pesquisadas podem coexistir em um mesmo medicamento.

Analisando os diversos tipos de componentes, percebe-se que nos medicamentos em solução houve um predomínio do propilenoglicol e ausência de álcool benzílico e eucaliptol. Nos xaropes também houve ausência do álcool benzílico, entretanto, alguns medicamentos apresentavam o eucaliptol. A substância que predominou nas fórmulas de xarope é o álcool etílico.

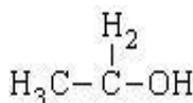
Nos medicamentos em suspensão o composto que aparece em maior número de medicamentos é o álcool etílico seguido do propilenoglicol, nenhum medicamento nesta forma possui como excipiente o eucaliptol.

Os elixires, que figuram em menor quantidade dentre todos os medicamentos, possuem necessariamente conteúdo alcoólico, no qual estavam contidos o álcool etílico, em proporção ligeiramente maior em comparação com glicerol e o propilenoglicol.

Como já citado anteriormente à forma farmacêutica líquida de uso oral cuja composição leva necessariamente algum tipo de álcool é dada a denominação de elixir, entretanto, com o gráfico 11 percebe-se que os a maioria dos medicamentos encontrados contêm substâncias alcoólicas, principalmente o álcool etílico, mas são denominados soluções, xaropes e suspensões a reconstituir. Então, se a denominação da forma farmacêutica está relacionada às características físico-químicas do medicamento, seria o caso de dar a denominação de elixir às soluções e xaropes com substâncias alcoólicas na fórmula; com exceção da suspensão a reconstituir.

5.1 Caracterização Geral dos Componentes Alcoólicos Encontrados

Os alcoóis são compostos onde água e hidrogênio estão juntos em ligações intermoleculares, formando grupos OH chamados hidroxilas (COVRE, 2001). A fórmula seguinte corresponde ao álcool etílico ou etanol:



Quanto à classificação, os alcoóis são diferenciados a partir da posição e número de hidroxilas. Por exemplo, o etanol é um álcool primário, pois sua hidroxila está em um carbono primário, mas também é um monoálcool, pois apresenta apenas uma hidroxila. Apesar das possíveis diferenças entre os alcoóis, todas as substâncias classificadas como álcool recebem o sufixo “ol” (COVRE, 2001). Devido à diversidade de alcoóis encontrados nos medicamentos pesquisados, a seguir estão expostas algumas informações relevantes destes.

O Álcool benzílico, também denominado álcool fenil metílico, é um líquido incolor utilizado em perfumes e como flavorizante. Dependendo da concentração, pode apresentar riscos à saúde se inalado ou ingerido. A concentração tolerada é de 5900 µg/cm² (ABIFRA, 2007).

O Álcool etílico, também denominado etanol, é incolor, volátil e pode ser dissolvido em água em várias proporções. O álcool 96° GL(graus Gay-Lussac) dissolve substâncias orgânicas, é utilizado em produtos farmacêuticos e de limpeza, entre outras diversas aplicações e pode causar efeitos tóxicos, mesmo em pequenas quantidades (COVRE, 2001). O álcool etílico também é componente de bebidas alcoólicas, nas quais é obtido a partir do processo de fermentação; o vinho, por exemplo, é obtido a partir da fermentação da uva, mas qualquer fruta que contenha algum nível de açúcar pode gerar uma bebida alcoólica. A graduação GL das bebidas, segundo a legislação brasileira, deve ser menor que a graduação utilizada nos produtos farmacêuticos, nos vinhos é aceitável em torno de 10° a 18° GL, dependendo da qualidade (MUNIZ; *et. al.*, 2002; CORAZZA; RODRIGUES; NOZAKI, 2001).

O Eucaliptol é um alcalóide presente no óleo essencial do eucalipto, sendo o agente ativo deste. É recomendado em doenças respiratórias (JUERGENS; STÖBER; VETTER, 1998). Em concentrações elevadas pode causar intoxicação em crianças pequenas (DAY, *et.al.*, 1997).

O Glicerol é um álcool incolor, viscoso e de sabor adocicado. Utilizado na indústria farmacêutica, cosmética e industrial. É bastante utilizado na fabricação de xaropes. Sua toxicidade é baixa, em doses concentradas pode causar irritação em contato com a pele devido ao seu potencial higroscópico. O uso na concentração de 5% demonstrou ser atóxico (ARRUDA; RODRIGUES; FELIPE, 2007).

O Mentol é um alcalóide e componente primário do óleo essencial da menta. Sendo o óleo utilizado na aromaterapia, lavagens bucais, fabricação de pasta dental, etc. A ingestão deve ser cautelosa, pois é conhecido que o mentol pode aumentar a absorção de outras substâncias presentes em fórmulas farmacêuticas (NAIR, 2001). O parecer técnico nº8 de 1 de novembro de 2005, atualizado em 2006, determinou que devido à vasodilatação produzida pelo mentol, sua utilização na indústria cosmética deve ser restringida à concentração máxima de 1% (BRASIL, 2006).

O Polietilenoglicol, também denominado macrogol, é um polímero solúvel em água com grande potencial de utilização (DELGADO; FRANCIS; FISHER, 1992). É atóxico e não

imunogênico, por isso pode ser aplicado na indústria biomédica e de biotecnologia (UNITED STATES PATENT, 1993).

O Propilenoglicol, também denominado de 1,2 – propanodiol. É um líquido incolor, inodoro e hidrofílico. Possui ação solvente e antimicrobiana. A quantidade de 500 mg em contato com a pele produz irritação suave. A toxicidade para adultos não está determinada, enquanto a quantidade considerada tóxica para crianças (56 semanas) é de 56 mg/Kg (CETESB, 2001).

5.2 Quantidade de Álcool Presente nos Medicamentos

Como mencionado anteriormente, os parâmetros da quantidade recomendada de álcool que pode estar presente nos medicamentos variam de acordo com a faixa etária. Dentre todos os medicamentos pesquisados, apenas 4 mencionaram a quantidade alcoólica de suas fórmulas.

O xarope expectorante de guaifenesina, cujo nome comercial é Xarope Vick (2009), estabelece uma quantidade de 4,25% de álcool etílico em sua fórmula de uso adulto e pediátrico para maiores de 6 anos. Esta quantidade está de acordo com a quantidade máxima de 5% recomendada para maiores de 6 anos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000). A posologia refere 10 mL de 4/4 horas para crianças de 6 a 12 anos (VICK, 2009), entretanto, são necessários mais estudos que atestem a real segurança, visto que o volume de álcool ingerido na dose total diária de medicamento é grande para a faixa etária.

O outro medicamento é a solução antiretroviral de Ritonavir e Lopinavir, cujo nome comercial é Kaletra, recomendado no tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) que possui em sua fórmula 42,4% de álcool etílico (v/v) e é recomendado para uso adulto e pediátrico, com exceção das crianças menores de 6 anos (KALETRA, 2009). A quantidade tanto para crianças quanto para adultos está acima do recomendado, que é 10% para adultos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

A suspensão de Sulfametoxazol e Trimetoprima, cujo nome comercial é Bactrim, um antibiótico que possui em sua fórmula álcool etílico a 94%, recomendado para uso adulto e pediátrico. A posologia é de 2,5 mL de suspensão reconstituída para crianças de 6 meses a 5 anos, 5 mL para crianças de 6 a 12 anos e 10 mL para adultos (BACTRIN, 2007). A quantidade de álcool está totalmente em desacordo com o recomendado.

Por último, a solução Cloridrato de tioridazina, cujo nome comercial é Melleril, um antipsicótico utilizado no tratamento da esquizofrenia que possui álcool etílico a 3% (v/v) (MELLERIL, 2009). Recomendado para uso adulto, o conteúdo alcoólico deste medicamento está dentro dos padrão já estabelecidos para pacientes adultos.

Com relação aos outros medicamentos pesquisados que também apresentaram substâncias alcoólicas em suas fórmulas, mas não possuem informações sobre quantidade nas bulas, é esperado que as substâncias encontradas estejam, ao menos, de acordo com o padrão pré-estabelecido de segurança.

6 FÓRMULAS ALCOÓLICAS NA FITOTERAPIA E HOMEOPATIA

A fitoterapia estuda as espécies vegetais, suas folhas, caules, flores, folas, etc. e a aplicação destas no tratamento de doenças, já a homeopatia além de trabalhar na produção de drogas utilizando espécies vegetais, produzem também drogas de origem animal, mineral, químico-farmacêutica e biológica (BRASIL, 1997).

A aplicação das diferentes formas farmacêuticas na fitoterapia e homeopatia visa à eficácia e segurança do componente ativo, sua qualidade, a facilidade de aplicação do medicamento e a administração da dose efetiva com precisão, o que requer um planejamento prévio, conhecimento suficiente e viabilidade técnica. Entretanto, o álcool, que é utilizado na extração do princípio ativo e como veículo de algumas preparações da fitoterapia (SIMÕES, *et al.*, 2000) e homeopatia (BRASIL, 1997), é uma substância volátil o que torna difícil determinar a concentração exata do princípio ativo ao final do processo de preparação das formas líquidas com álcool e, possivelmente, prejudica a garantia dos princípios da fitoterapia e da homeopatia, como a efetividade, segurança e qualidade dos medicamentos produzidos.

Nem todas as formas farmacêuticas líquidas utilizadas na fitoterapia possuem álcool, algumas podem ser isentas de conteúdo alcoólico como o suco que utiliza água como veículo e o extrato aquoso, ambos recomendados para o uso imediato devido à possibilidade aumentada de degradação e contaminação microbiana (SIMÕES, *et al.*, 2000).

Outras formas líquidas como os alcoolatos, as tinturas, os extratos fluidos, os xaropes e os elixires possuem álcool na composição e são utilizadas tanto na fitoterapia quanto na homeopatia. Os alcoolatos, também denominados alcoolaturas, utilizam plantas frescas ou secas num processo de maceração com o etanol em temperatura ambiente. É o processo utilizado nas preparações em que há risco de perda ou degradação dos componentes da fórmula durante a secagem ou concentração (SIMÕES, *et al.*, 2000).

As tinturas são soluções hidroalcoólicas feitas a partir de extrato vegetal e concentradas de tal maneira que em 10 mL da solução tenha o equivalente a 1 g de droga seca. De acordo com a matéria-prima vegetal as tinturas também podem ser classificadas em: simples, apenas uma matéria-prima, ou composta, duas ou mais matérias-primas (FARMACOPÉIA, 1988 *apud* SIMÕES, *et al.*, 2000).

Os extratos fluidos são similares às tinturas, porém mais concentrados, ou seja, neles 1 mL da solução equivale a 1 g da droga. Outra forma que também possui álcool são os elixires, preparados a partir do extrato vegetal seco, são soluções hidroalcoólicas cuja concentração de

etanol varia entre 20 e 50% (v/v). Os xaropes podem ser obtidos por maceração ou percolação – extrato vegetal moído é colocado em recipiente onde passa um líquido extrator – e podem ou não ter conteúdo alcoólico, dependendo do tipo de solvente necessário para extrair o princípio-ativo do vegetal (FARMACOPÉIA, 1988 *apud* SIMÕES, *et al.*, 2000).

A extração da matéria-prima pode utilizar diferentes tipos de líquidos, os alcoóis são um destes, com a importante característica de serem miscíveis com água. O etanol e o metanol são os alcoóis mais utilizados, principalmente, quando é requerida a extração de agliconas, ceras, sapogeninas, iridóides e sesquiterpenos, (SIMÕES, *et al.*, 2000).

Na homeopatia, as diluições alcoólicas vão de 20 a 90%, com etanol 96 % (v/v). A forma farmacêutica básica é a tintura-mãe, utilizada para drogas de origem vegetal e animal. Em preparados de origem vegetal, é empregado o vegetal fresco ou dessecado, inteiro, em partes ou secreções. A graduação alcoólica obedece a seguinte ordem (BRASIL, 1997):

- A) 25% de resíduo sólido utiliza etanol a 90% (p/p);
- B) 30 a 35% de resíduo sólido utiliza etanol a 80% (p/p);
- C) 40 a 50% de resíduo sólido utiliza etanol a 70% (p/p).

Em drogas de origem animal, é utilizado o animal recém-sacrificado ou dessecado, inteiro, em partes ou secreção. É empregado o método de obtenção de tintura-mãe com etanol a 65 ou 70% (p/p) (BRASIL, 1997). Algumas das espécies utilizadas estão a *Appis melifica* (abelha), *Formica rufa* (Formiga vermelha) e a *Cantharis* (Cantárida) ou secreções de animais como o veneno da cobra *Lachesis muta* (Surucucu) (DANTAS, 1989).

Para a preparação das formas farmacêuticas derivadas é utilizada a forma farmacêutica básica, tintura-mãe, ou a própria droga, seguido de diluições em escalas centesimal, decimal e cinquenta milesimal, utilizando o título etanólico da tintura-mãe. Outros métodos empregados na homeopatia como o Hahnemanniano, Korsakoviano ou Método de Fluxo Contínuo utilizam etanol como insumo inerte em soluções hidroalcoólicas de 20% a 70% (BRASIL, 1997).

O consumo das formas líquidas de uso interno pode ser em dose única ou em gotas, ambas em veículo de solução hidroalcoólica de 30% (p/p) e a posologia varia de acordo com o desejado pelo usuário (BRASIL, 1997).

7 O METABOLISMO DO ETANOL

Para avaliar a possível influência do álcool contido nos medicamentos pesquisados, primeiramente é necessário conhecer como se dá o metabolismo desta substância.

Após ser ingerido, a absorção do álcool se inicia no estômago, continuando o processo pelo intestino delgado, sendo esta absorção extremamente rápida. Quando há presença de alimento no trato gastrointestinal, a absorção do álcool fica prejudicada e a velocidade de absorção fica diminuída, conseqüentemente, os efeitos colaterais são minimizados. A biotransformação do álcool é hepática, obedecendo a uma quantidade fixa em unidade de tempo ou 10 mL(ou 8 mg) por hora. Esta biotransformação envolve oxidações sucessivas pelas enzimas álcool desidrogenase e a aldeído desidrogenase (WANNMACHER, 2007).

A enzima álcool desidrogenase metaboliza o álcool em acetaldeído que posteriormente é metabolizado em acetato pela aldeído desidrogenase, sendo esta forma facilmente convertida em água e CO₂. O acetaldeído é uma substância tóxica que, juntamente com outros fatores, contribui para o dano hepático ligado ao consumo excessivo de etanol (RANG, *et. al.*, 2008).

Existem outras enzimas que metabolizam o álcool em acetaldeído, são as enzimas do sistema citocromo P450 e catalase. O sistema citocromo P450 é ativado após ingestão de grande quantidade de álcool, já a catalase pode metabolizar apenas pequenas quantidades desta substância (WANNMACHER, 2007). Apesar das enzimas, a cinética de saturação do álcool ocorre mesmo em concentrações baixas o que possibilita maior facilidade no alcance da circulação sistêmica quando numa ingestão rápida e ocorrência de efeitos adversos. Cerca de 90% do etanol é metabolizado e de 5 a 10% são eliminados inalterados pelo ar expirado e também pela urina (RANG, *et. al.*, 2008).

As concentrações plasmáticas que geram efeitos sobre o organismo é de 40 mg/100 mL para efeitos limiares, 150 mg/100 mL para intoxicação grave e 500 mg/100 mL para morte por insuficiência respiratória. A insuficiência respiratória se deve pela depressão grave causada pelo etanol no Sistema Nervoso Central. Os efeitos periféricos são a diurese autolimitada, a vasodilatação cutânea e o atraso no trabalho de parto (RANG, *et. al.*, 2008).

A ingestão de álcool a longo prazo causa prejuízo cognitivo significativo, neuropatias periféricas e hepatopatia, e também dependência física e psicológica (RANG, *et. al.*, 2008).

8 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO ETANOL NA RESPOSTA TERAPÊUTICA DOS MEDICAMENTOS E COMPOSTOS TERAPÊUTICOS

Dentre os 135 medicamentos pesquisados, em todos os que continham alguma substância alcoólica houve a contra-indicação do uso na gestação, a proibição do uso é ressaltada, principalmente, no primeiro trimestre. Alguns medicamentos que continham álcool também possuíam advertências em suas bulas sobre o uso durante o período de amamentação. Estas advertências se devem aos riscos da passagem tanto do princípio ativo quanto do etanol através da barreira placentária e do leite que podem comprometer o desenvolvimento do bebê. Com relação à ingestão do etanol, é conhecido que mães que consomem grandes quantidades de álcool podem acarretar a Síndrome do Álcool fetal, que culmina em comprometimentos no feto como retardo no crescimento, retardo mental, anormalidades cardíacas congênitas, etc. Entretanto, são raros os fetos com tal síndrome em mães que ingerem menos de 5 unidades (40 mg)/dia de etanol (RANG, *et. al.*, 2008). Mas, com vistas à prevenção dos malefícios do álcool e por ainda não ser conhecido um limiar seguro claramente definido é que nos medicamentos são feitas advertências contra o uso em gestantes.

Com relação ao elixir pediátrico de Digoxina, cuja propriedade terapêutica é melhorar a contratilidade cardíaca na insuficiência cardíaca e arritmias, as substâncias alcoólicas encontradas foram o propilenoglicol e o álcool etílico (DIGOXINA, [ca. 2007]). O álcool diminui a contratilidade cardíaca e seu uso é contra-indicado na insuficiência cardíaca e ainda pode provocar disfunção diastólica no ventrículo esquerdo que pode evoluir para hipertrofia ventricular esquerda e miocardiopatia (BATLOUNI, 2006). O etanol presente na fórmula da digoxina pode antagonizar os efeitos deste medicamento e contribuir para a permanência dos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca.

8.1 Medicamentos Relativos ao Sistema Respiratório

Do total de medicamentos, foram encontrados 22 medicamentos indicados como antitussígenos, broncodilatadores, expectorantes e mucolíticos, dentre estes haviam 15 com conteúdo alcoólico na composição e 10 deles possuíam, além de outros compostos, o álcool etílico.

Com relação à possibilidade de exacerbar os efeitos colaterais, foi encontrado o medicamento a base de carbocisteína que utiliza propilenoglicol no excipiente. O propilenoglicol encontrado nestes medicamentos é higroscópico o que propicia ação mucolítica leve, entretanto tem como efeitos colaterais a irritação da mucosa, tosse e expectoração. Estes efeitos podem potencializar a tosse irritativa em medicamentos mucolíticos de ação direta, como a carbocisteína (NAKAIE; CARDIERI; ROZOV, 1983).

É conhecido, também, que o conteúdo alcoólico aumenta a acidez estomacal, levando a uma ação irritante do etanol (RANG. et. al., 2008). O medicamento cujo princípio ativo é a bromexina também causa irritação gástrica e, além disso, contém etanol e outros compostos alcoólicos nos excipientes, levando a crer que pode ocorrer uma maior incidência de efeitos colaterais pelo uso concomitante da droga com o conteúdo alcoólico em pacientes com predisposição a problemas gastrointestinais (NAKAIE; CARDIERI; ROZOV, 1983).

Apesar de não haver interações importantes com o álcool presente na fórmula do xarope antitussígeno de Clobutinol, estudos em pacientes evidenciaram que este medicamento é responsável por taquiarritmias severas mesmo em doses terapêuticas e em indivíduos saudáveis, demonstrando o perigo do uso de medicações sem a devida informação sobre o mesmo ou consulta médica (ROTTLAENDER; HOPPE, 2008). Outro medicamento que apresenta risco na ingestão por um período maior é o xarope pediátrico de guaifenesina Vick. Apesar de este xarope possuir quantidade alcoólica de 4,25%, que está dentro dos limites aceitos pela FDA, é difícil determinar a real sensibilidade da criança ao etanol que em geral é de duas a três vezes maior que a do adulto, oscilando a dose letal de 3 a 40 g/Kg de etanol. Portanto, é necessário aos pais estarem atentos a quaisquer alterações físicas ou cognitivas (DAVOLI; MARIANO, 1994).

Algumas bulas de medicamentos com conteúdo alcoólico fazem alerta sobre o uso concomitante de bebidas alcoólicas durante o tratamento, eles são: cloridrato de ambroxol, clobutinol e doxilamina, cloridrato de oxomemazina e guaifenesina e paracetamol (BRASIL, 2008). Apenas a solução de Clobutinol associado à Doxilamina apresenta a advertência da utilização juntamente com o álcool que pode acarretar num aumento do efeito sedativo central da Doxilamina (SILOMAT PLUS, [2005?]), contudo em sua composição figuram dentre outros compostos alcoólicos, o próprio álcool etílico, ou seja, uma ingestão de álcool teria um efeito aditivo sobre a Doxilamina e também sobre o álcool já presente no conteúdo deste medicamento.

O efeito positivo observado no uso de substância alcoólica é a utilização de propilenoglicol na solução broncodilatadora de Guaifenesina e Sulfato de Salbutamol. O

propilenoglicol a 1% altera a permeabilidade das mucosas, e, conseqüentemente, diminui o tônus do músculo dos brônquios de 15 a 25%, sendo este efeito percebido durante até 1 hora (BLACK; *et. al.*, 1984). Portanto atua sinergicamente, contribuindo para a broncodilatação juntamente com o princípio ativo.

Os demais medicamentos não mencionados e que constam na tabela 1 (Anexo A) não apresentaram conteúdo alcoólico ou não foi encontrada relação entre o conteúdo alcoólico com o princípio terapêutico.

8.2 Medicamentos Relativos ao Trato Gastrointestinal

Dentre os medicamentos pesquisados, foram encontrados 25 com indicações relativas ao sistema gastrointestinal, destes, 12 possuíam algum componente alcoólico, sendo que 5 deles tinham álcool etílico na composição. Embora pouco menos da metade destes medicamentos não contenham substâncias alcoólicas, é necessário que aqueles que contenham tais substâncias sejam avaliados sob a ótica científica.

A solução de Cloridrato de Metoclopramida indicada para aumentar a motilidade gastrointestinal contém propilenoglicol e álcool etílico. Embora o propilenoglicol tenha, de fato, um efeito laxativo, a ação do álcool etílico sobre o trato gastrointestinal consiste na diminuição da amplitude da peristalse e alteração da motilidade e permeabilidade gástrica (MINCIS; *et. al.*, 1995). Ou seja, o etanol presente no medicamento pode antagonizar a ação do princípio ativo deste medicamento. Entretanto, não é mensurada a concentração de etanol no excipiente. A metoclopramida também interfere no metabolismo do etanol, aumentando sua absorção no intestino delgado e sua concentração no plasma (WANNMACHER, 2007).

A solução de DL-acetilmetionina mais citrato de colina mais betaína é indicada para melhorar o metabolismo protéico e lipídico e contém álcool etílico na composição. Entretanto, é conhecido que o álcool numa dose grande ou cerca de 70 g é suficiente para reduzir o metabolismo lipídico e, principalmente o protéico (BURGOS; BION; CAMPOS, 2004). Causando até mesmo acúmulo de lipídeos no fígado em uma única dose grande (RANG; *et. al.*, 2008). Não se sabe a quantidade de etanol neste medicamento, contudo a posologia de 10 mL três vezes ao dia, supondo que esteja numa quantidade máxima recomendada de 10% de etanol, é provável que possa haver alterações na eficácia dos princípios ativos. Outro ponto a ser ressaltado é a informação na bula de que não há qualquer problema na ingestão de bebidas

durante o tratamento (XANTINON COMPLEX, 2009). Esta informação parece não levar em conta a indicação terapêutica, pois o medicamento é indicado na hepatopatia gordurosa. Visto a indicação terapêutica e o comprometimento do fígado já instalado, não se justifica a utilização de etanol nesta fórmula devido à possibilidade de contribuir para a lesão hepática.

O xarope de ranitidina indicado como inibidor da secreção gástrica, possui etanol na composição. A ação terapêutica da ranitidina ocorre através do antagonismo da histamina, entretanto, este medicamento também inibe o sistema citocromo P450, responsável pelo metabolismo do etanol, benzodiazepínicos, etc. e por isso pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos destas substâncias (BERNIK, [ca. 2005]). Não consta na bula a quantidade de álcool presente neste medicamento nem mesmo a advertência quanto ao uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento. Mas, apesar de não haver a quantidade de etanol especificada na bula, devido à indicação pediátrica, à longa duração do tratamento (até 12 semanas) e a possibilidade de inibição do metabolismo do etanol, a empresa farmacêutica responsável deveria estar atenta às possíveis interações entre dois componentes da mesma fórmula, pois pode haver exacerbação de efeitos colaterais pela deficiência no metabolismo do álcool.

Apesar das interações negativas entre os princípios ativos e os componentes alcoólicos da mesma fórmula descritos acima. A suspensão de Dimeticona e Magaldranato que possui mentol como substância alcoólica é diferente. O mentol, que é um álcool derivado da menta, atua contribuindo para o efeito de antiácido e carminativo do medicamento devido às propriedades medicinais do mentol. Extraído da hortelã, possui propriedades digestivas, antieméticas e carminativas (BRUGNERA, *et. al.*, 1999) assim como as drogas que atuam como as substâncias principais, tornando esta associação positiva para um efeito benéfico.

Os outros medicamentos que constam na tabela 1 (Anexo A), mas que não foram descritos acima, não continham substância alcoólica ou não foram encontradas possíveis interações significativas entre o conteúdo alcoólico e a eficácia terapêutica.

8.3 Medicamentos Relativos ao Sistema Imune

Dos medicamentos pesquisados, 25 tem ação sobre o sistema imune, indicados como antiinflamatório, antialérgico, anti-histamínico e imunossupressores. Destes medicamentos, 18 possuem conteúdo alcoólico e 9 possuem, especificamente, o álcool etílico na composição.

O elixir de betametasona de ação antiinflamatória possui etanol e propilenoglicol na composição. É interessante observar o papel do etanol sobre o sistema imune. O álcool, em dose aguda, atua induzindo as citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral, o interferon e as interleucinas, entretanto, o etanol também inibe a ativação da resposta imunológica mediada pelos linfócitos T CD4 e CD8, suprimindo, principalmente a proliferação do CD4 (PASCUAL; FERNÁNDEZ-LIZARBE; GUERRI, 2011). As substâncias pró-inflamatórias, estimuladas pelo álcool, atuam, preferencialmente, no fígado, onde produzem lesão celular responsável pela hepatopatia no indivíduo alcoolista (AZIZ-SEIBLE; *et. al.*, 2011). De um modo geral, os antiinflamatórios têm seu efeito potencializado pelo uso de etanol, podendo, inclusive, ser o etanol presente no excipiente destas fórmulas, portanto, deve-se estar atento à possibilidade de maior ocorrência dos efeitos colaterais.

Um desses efeitos adversos que vem informado na bula é a o aumento na gravidade de úlceras gástricas que pode ser potencializada pelo uso concomitante de bebidas alcoólicas durante o tratamento. Contudo, visto que a concentração alcoólica deste medicamento pode se assemelhar a de uma bebida alcoólica mais leve, cerveja, por exemplo, o etanol presente na composição do elixir atua contribuindo para o aumento dos efeitos colaterais.

A bula do elixir de betametasona também vem informando que na existência de doença hepática os efeitos da betametasona são pronunciados. Visto que o álcool pode aumentar a permeabilidade do fígado às endotoxinas e, com isso, ativar os macrófagos residentes – as células de Kupffer – causando lesão hepática, não deve ser recomendado um medicamento cujo teor alcoólico possa ter mais de 5% de etanol (MCCLAIN; *et. al.*, 1997). Ainda mais, pelo fato de que este medicamento é recomendado para todas as idades, visto à diferença de sensibilidade ao álcool na criança. Segundo a bula do medicamento Celestone, seu uso na gravidez não é restringido, a bula informa que deve haver um acompanhamento médico rigoroso (CELESTONE, 2009).

Assim como a betametasona, outros três medicamentos com propriedades antiinflamatórias também apresentaram álcool na composição, eles são: o Cetoprofeno, a Dexametasona e o Piroxicam.

As soluções orais de ciclosporina e de sirolimo, ambas indicadas como imunossupressoras possuem na composição o propilenoglicol e o álcool etílico absoluto. O álcool é uma substância que deprime o sistema imune, levando à imunodeficiência (COOK, 1998). Não consta na bula a quantidade de etanol presente nestes medicamentos, mas devido à possibilidade de utilização de altas doses quando indicado para imunossupressão no período pós-transplante, por exemplo, ou o uso durante um período prolongado nas doenças auto-

imunes, o etanol pode contribuir para a imunossupressão causada pelo princípio ativo. O perigo da possibilidade desta associação sinérgica está no risco aumentado das infecções respiratórias, mais comuns em indivíduos imunocomprometidos, pois o etanol, em quantidades frequentes, é capaz de romper a interface entre a imunidade inata e adaptativa pulmonar (HAPPEL; NELSON, 2005).

Outro medicamento imunossupressor que também apresentou conteúdo alcoólico foi a suspensão de Deflazacorte com propilenoglicol e álcool benzílico. O álcool benzílico além de ser imunossupressor assim como o álcool etílico (LARSEN; *et. al.*, 2003), também é sedativo e causa hipotermia (FREUND, 1973).

Um estudo sobre a toxicidade do álcool benzílico, utilizado como veículo no medicamento Kenalog, demonstrou que, em coelhos, a administração oftálmica da dose de 0.073% de álcool benzílico, pouco maior que a dose do medicamento que é 0.022%, foi suficiente para a perda e encurtamento de fotorreceptores e outros segmentos, demonstrando a toxicidade deste veículo, e, portanto, sua inviabilidade neste tipo de medicamento (MORRISON; *et. al.*, 2003). Este estudo reforça a necessidade de cautela no uso deste tipo de substância alcoólica como veículo de medicamentos.

Por último os medicamentos anti-histamínicos indicados nas alergias que continham álcool etílico na composição foram: o clobutinol associado à doxilamina, a dexclorfeniramina e a associação de dexclorfeniramina com guaifenesina e paracetamol. Como já mencionado, os medicamentos que antagonizam os receptores de histamina são depressores do Sistema Nervoso Central e causam sedação (MELTEZ, 1991; WANNMACHER, 2007). Um estudo com estudantes, utilizando a dose terapêutica de dexclorfeniramina (4 mg/70 Kg) juntamente com uma dose social de álcool (0,75 g/Kg) foi suficiente para causar prejuízo nas atividades motoras, cognitivas e perceptuais, ficando pronunciada a sinergia entre as duas substâncias (FRANKS; *et. al.*, 1978). Apesar de não se conhecer a porcentagem alcoólica destes medicamentos, a posologia que varia de 1, 25 mL para crianças de 2 a 6 anos até 10 mL para crianças acima de 12 anos e adultos, de 3 a 4 vezes ao dia, o pode representar uma maior gravidade dos efeitos colaterais (POLARAMINE EXPECTORANTE, 2009)

Os medicamentos que não foram citados e que contam na tabela 1 (Anexo A) ou não apresentaram conteúdo alcoólico ou, se este estava presente, não foi encontrada interação significativa entre os componentes da mesma fórmula.

8.4 Medicamentos Relativos ao Sistema Nervoso

Do total de medicamentos, 35 tiveram alguma propriedade com função terapêutica ligada ao Sistema Nervoso, incluindo: analgésicos, antipiréticos, antieméticos, ansiolíticos, antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes, sedativos e, segundo a bula (HYDERGINE, 2006) indicados para melhorar o metabolismo cerebral. Dentre todos, 23 apresentaram alguma substância alcoólica na composição e 12 continham álcool etílico. É interessante notar que mesmo o etanol tendo importantes efeitos sobre o SN, ainda assim, fazia parte da fórmula deste tipo de medicamento.

Os medicamentos analgésicos que contêm álcool etílico na composição são: o cetoprofeno, o piroxicam e a associação de paracetamol com maleato de clorfeniramina e cloridrato de fenilefrina. O álcool possui propriedades analgésicas. Um estudo realizado pela escola de medicina de Standford, Estados Unidos, avaliou a potência analgésica de 2 mg/Kg de etanol. O resultado evidenciou que nesta concentração, o etanol produz analgesia tanto quanto 0.17 mg/Kg de morfina (WOODROW; ELTHERINGTON, 1988). O etanol pode potencializar o efeito de medicamentos analgésicos e tranquilizantes (SHARKO; HODGE, 2008). Apesar de a quantidade do conteúdo alcoólico não estar especificada em nenhuma das bulas, sabe-se que o etanol pode agir sinergicamente com o princípio ativo, culminando na potencialização do efeito terapêutico e causando sedação, letargia, etc. devido à inibição do SN. Isto pode ocorrer, principalmente, porque estes medicamentos têm indicação pediátrica e a absorção destas substâncias na infância é mais rápida (LIBERATO; et. al., [entre 2007 e 2010]). Outro prejuízo relacionado aos analgésicos é o efeito aditivo do etanol também sobre os efeitos colaterais, sendo os mais importantes a sedação, o prejuízo da coordenação motora e a irritação da mucosa gástrica.

Os medicamentos bromazepam, clonazepam e fenobarbital que possuem propriedades ansiolíticas e sedativas, continham propilenoglicol em sua fórmula. Deve-se ter muito cuidado no uso destes medicamentos, principalmente se o paciente faz uso de outras medicações com propilenoglicol na fórmula, pois, medicamentos que contêm esta substância, se ingeridos em grandes quantidades, podem causar acidose metabólica. Sendo mais grave o uso destes medicamentos com propilenoglicol por via intravenosa (ARROLIGA; et. al., 2004).

Dos medicamentos anticonvulsivantes, apenas o ácido valpróico mais valproato de sódio não continha substâncias alcoólicas, foram encontrados nos outros o álcool etílico e, mais frequentemente, o propilenoglicol. O etanol possui propriedades anticonvulsivantes por facilitar a neurotransmissão gabaérgica e por antagonizar os receptores NMDA, responsáveis por mediar a transmissão excitatória (KULKARNI; MEHTA; TICKU, 1990). Contudo, o propilenoglicol, substância mais frequente, pode ser tóxica para animais e humanos e seus

efeitos tóxicos incluem convulsões, arritmias, dano hepático e renal, hiperosmolaridade, etc. O tratamento de recém-nascidos e bebês hospitalizados com vários medicamentos contendo este tipo de solvente, incluindo a dieta enteral, pode levar à toxicidade o que inclui episódios de convulsão (MACDONALD; *et. al.*, 1987).

As soluções de cloridrato de clorpromazina, cloridrato de nortriptilina e de cloridrato de fluoxetina, todos indicados nos transtornos do humor, possuem álcool etílico na composição, incluindo outras substâncias alcoólicas. Um estudo em ratos, utilizando a administração de etanol (3 g/Kg) durante 7 dias verificou que a ingestão de álcool aumenta a suscetibilidade à depressão (GUEDES; FRADE, 1993). Este achado corrobora o fato de que a tendência ao abuso de substâncias é maior em indivíduos com doenças mentais (BOLTON; ROBINSON; SAREEN, 2009). Inclusive, episódios de mania e depressão estão estreitamente relacionados aos episódios de grande consumo de álcool nos indivíduos etilistas, sendo a hospitalização durante o momento de surto um período no qual o indivíduo não ingere álcool e, portanto, uma oportunidade iniciar o tratamento da dependência ao álcool (STRAKOWSKI; *et. al.*, 2005). Visto que existe em muitos pacientes a coexistência do abuso do álcool e os transtornos do humor, a utilização de conteúdo alcoólico nos medicamentos destes indivíduos deve ser cautelosa, uma vez que dependendo da concentração etanólica, o paciente já sensibilizado pelo uso do etanol poderá reconhecer a base alcoólica do medicamento o que pode propiciar o abuso do medicamento ou mesmo a recaída em indivíduos abstinentes.

O antipsicótico cloridrato de tioridazina possui em sua composição o álcool etílico a 3% (v/v). É conhecido que o etanol utiliza, dentre outras enzimas, o sistema citocromo P450 para ser metabolizado, entretanto os antipsicóticos atuam inibindo a atividade catalítica do citocromo P450, ou seja, a co-administração destas substâncias pode gerar interações que vão inibir o metabolismo do álcool e outras drogas que utilizam esta via, possibilitando o agravamento dos efeitos colaterais propiciados pelas substâncias (FLOCKHART, 1999; SHIN; SOUKHOVA, 1999).

Por fim, as soluções de piracetam e de mesilato de codergocrina, ambos indicados para melhorar o metabolismo cerebral e a neurotransmissão (HYDERGINE, 2006), possuem em sua fórmula o álcool etílico. Apesar de não constar nas bulas a concentração, sabe-se que mesmo em dose aguda, o álcool pode interferir na neurotransmissão no SNC, estimulando a transmissão gabaérgica (inibitória) e inibindo a glutamatérgica (excitatória) (NEVO; HAMON, 1995; ROBBINS; ERSCHKE; EVERITT, 2008). O álcool também aumenta o comportamento impulsivo, reduzindo a capacidade da memória de trabalho de modular a resposta inibitória

(FINN; *et. al.*, 1999). Por isso, deve-se estar atento ao prejuízo da terapia pelo uso do álcool, inclusive pelo contido na fórmula.

Os medicamentos não citados e que constam na tabela 1 (Anexo A) não continham substância alcoólica ou não foi encontrada interação relevante entre a indicação e o conteúdo da fórmula.

8.5 Antimicrobianos

Do total de medicamentos, foram encontrados 31 com as indicações acima. Destes, 9 apresentam conteúdo alcoólico, sendo que 6 deles possuem álcool etílico na composição.

Apesar de a crença popular ser de que não devem ser utilizadas bebidas alcoólicas durante o tratamento com antibióticos pela inibição da atividade farmacológica, este é, na verdade, um mito, visto que não há quaisquer interações entre ambos (WANNMACHER, 2007). Entretanto, além de não ser justificável o uso do álcool etílico em antibióticos, existem alguns antimicrobianos que quando utilizados juntamente com o álcool causam uma reação importante, denominada reação tipo dissulfiram.

Dentre os medicamentos pesquisados, os que causam reações similares às do tipo dissulfiram quando na ingestão concomitante de álcool são: a suspensão de benzoilmetronidazol e a suspensão de sulfametoxazol e trimetoprima. A reação tipo dissulfiram é a que ocorre entre o álcool e o medicamento dissulfiram e é caracterizada por taquicardia, cefaléia, náuseas, vômitos e rubefação. Esta reação ocorre porque o dissulfiram inibe irreversivelmente a enzima aldeído desidrogenase, responsável pelo metabolismo do etanol, levando ao aumento do acetaldeído, que é tóxico e causa estes sintomas desagradáveis (WANNMACHER, 2007). O álcool presente no sulfametoxazol com trimetoprima pode causar tal reação devido à sua concentração de 94%.

Outro medicamento que pode apresentar um risco é a solução antiretroviral de Lopinavir e Ritonavir que possui álcool a 42,4%. Os antiretrovirais são utilizados no tratamento do HIV e é devido à já instalada imunodeficiência que não é recomendável o uso de álcool neste medicamento, pois como já se sabe o álcool é um imunossupressor que suprime a proliferação das células T (PASCUAL; FERNÁNDEZ-LIZARBE; GUERRI, 2011) e, portanto, sua presença pode influir negativamente na resposta terapêutica deste

medicamento ou mesmo aumentar a imunossupressão dos indivíduos infectados, predispondo-os a novas infecções.

Nos demais medicamentos, que não foram citados e que constam na tabela 1 (Anexo A), não foi encontrado conteúdo alcoólico presente ou não houve relação entre a eficácia terapêutica e a presença de substâncias alcoólicas.

8.6 Compostos terapêuticos

Muitas são as plantas utilizadas em beberagens com fins terapêuticos. Dentre elas, serão destacadas algumas ervas de uso comum e que, quando utilizadas em preparações alcoólicas, podem interagir com o etanol de diferentes maneiras.

Plantas como a camomila, a erva de são João (Hipérico), o ginseng e a hortelã interferem no processo enzimático do citocromo P450 e, se utilizadas em preparações alcoólicas podem atrasar o metabolismo do etanol e gerar efeitos colaterais indesejáveis. (NICOLETTI, *et. al.*, 2007).

As ervas que em conjunto com o álcool podem causar alterações no SNC são:

- A) Erva-doce – pode potencializar a sedação (NICOLETTI, *et. al.*, 2007);
- B) Eucalipto – causa dificuldade de raciocínio, entre outras interações (NICOLETTI, *et. al.*, 2007);
- C) Kava-kava – potencializa o efeito de drogas sobre o SNC (NICOLETTI, *et. al.*, 2007);
- D) Maracujá – potencializa o efeito sedativo e hipnótico do álcool (NICOLETTI, *et. al.*, 2007);
- E) Valeriana – potencializa a sedação (NICOLETTI, *et. al.*, 2007).

Embora possam ser feitas formulações livres de álcool tais como chás, sucos, etc., a partir das plantas já mencionadas. De algumas plantas, o princípio ativo é melhor extraído quando utilizados preparados alcoólicos, como as tinturas e os extratos fluidos, um exemplo disto é a cimífuga. A cimífuga é utilizada no tratamento dos sintomas da menopausa, contudo, devido ao seu poder medicinal ser atribuído a substâncias presentes em suas raízes, a extração do princípio ativo requer formulação alcoólica (NICOLETTI, *et. al.*, 2007).

Existem, atualmente, no mercado de plantas medicinais, diversos tipos de preparações que, inclusive, não utilizam conteúdo alcoólico o que os torna uma melhor alternativa de compra e uso por parte da população.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho se propôs a verificar o conteúdo alcoólico das medicações alcoólicas na formas líquidas de uso oral. A partir dos resultados foi observado que mais da metade dos medicamentos e muitos tipos de preparações homeopáticas e fitoterápicas possuem algum tipo de substância alcoólica no conteúdo, embora a concentração na maioria das vezes não constar na bula ou nos informativos dos compostos terapêuticos. O nome das substâncias alcoólicas presentes nas bulas de medicamentos, em geral, aparece nos excipientes, com letra de tamanho significativamente menor que o conteúdo restante, levando a crer que há uma tendência a menosprezar alguns excipientes com função farmacológica ativa, como o etanol e outros alcoóis.

Uma das iniciativas de proteger os usuários de medicamentos do conteúdo alcoólico presente nos excipientes foi a iniciativa da legislação brasileira de proteger as crianças do consumo do etanol através da Resolução nº 543, de 19 de abril de 2001 (BRASIL, 2001). Entretanto, adultos e crianças ainda assim estão expostos às substâncias alcoólicas presentes nos mais diversos tipos de medicamentos: antitussígenos, broncodilatadores, antiácidos, antiinflamatórios, tranqüilizantes, etc. e compostos fitoterápicos e homeopáticos. É interessante notar que aqueles medicamentos líquidos de uso oral que recebem a devida denominação de elixir, atestando seu conteúdo alcoólico, estão entre a minoria das formas farmacêuticas, enquanto outros medicamentos camuflam seu conteúdo alcoólico, muitas vezes na concentração de mais de 90%, por trás de nomes como xaropes, soluções orais ou suspensões a reconstituir.

A grande quantidade de medicamentos e compostos terapêuticos líquidos de uso oral que contem álcool e o direcionamento da legislação brasileira apenas e especificamente aos medicamentos estimulantes do apetite, tônicos e complementos de ferro e fósforo (BRASIL, 2001) revela a falibilidade da legislação em conceber políticas mais abrangentes de proteção do contato de crianças, adolescentes e adultos com substâncias capazes de causar dependência.

A avaliação da interação do álcool com os princípios ativos de compostos fitoterápicos, homeopáticos e medicamentos revelou vários tipos de associações. Dentre elas: medicações que podem interagir com o álcool e causar piora de efeitos colaterais (total de 17), medicamentos que podem inibir o metabolismo adequado do álcool (total de 3), medicações que podem ter sua ação farmacológica antagonizada pelo álcool (total 5), medicamentos com

os quais o álcool atua sinergicamente potencializando o efeito (total de 3), medicamentos com interação positiva entre o princípio ativo e o conteúdo alcoólico (total de 1) e medicamentos nos quais o conteúdo alcoólico pode culminar em efeitos tóxicos ao organismo (total de 3).

Retomando a definição de excipientes como substâncias que não apresentam atividade farmacológica (BRASIL, [ca. 2006]), é possível contradizer esta afirmação pelos resultados deste estudo visto que nem todo excipiente está livre de função farmacológica, principalmente no que diz respeito ao uso de excipientes alcoólicos. A interação de princípios ativos com o álcool é possível e pode ser perigosa em muitos casos, principalmente quando a indicação de grande parte dos medicamentos líquidos de uso oral não possui contra-indicação para uso em crianças, sendo o metabolismo do álcool diferenciado no organismo ainda imaturo das crianças.

Não se pode excluir, ainda, que as interações do álcool com o princípio ativo seja responsável pelo prejuízo da produtividade nas atividades cotidianas, como o trabalho, tarefas domésticas, tarefas escolares, etc.. O álcool causa comprometimento das atividades cerebrais, como o planejamento, a memória e as funções executivas (WEISSENBORN; DUKA, 2003).

Infelizmente, o álcool ainda é capaz de causar a dependência, sendo a pré-adolescência, entre os 10 e 12 anos de idade, um período de grande vulnerabilidade para o desenvolvimento do consumo abusivo (GRUDER; *et. al.*, 1996). Os medicamentos e os compostos fitoterápicos e homeopáticos que possuem álcool podem ter aí sua contribuição para a sensibilização do sistema nervoso da população infanto-juvenil, pois, segundo Radel e Goldman (2001), a neuroadaptação ao álcool pode ocorrer rapidamente, num período de uma a duas semanas; o que compreende a duração de um com medicação de base alcoólica.

O I Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira (BRASIL, 2007) refere que a média de idade para a primeira experiência com o álcool é aos 12 anos. Muito provavelmente, esta primeira experiência descrita na pesquisa deve ser com bebidas alcoólicas, pois, medicamentos antitussígenos, analgésicos e expectorantes, como o cloridrato de oxomemazina, guaifenesina e paracetamol ou o cloridrato de ambroxol, vêm expondo crianças de apenas dois anos de idade ao etanol a 96° GL através do tratamento medicamentoso (MUCOLIN, [ca. 2001]; TOPLEXIL, [ca. 2007]). E mais, possibilitando, tão precocemente, a sensibilização de um organismo imaturo a uma dependência química futura.

Diante da exposição de indivíduos doentes ao consumo do álcool pelos medicamentos e compostos homeopáticos e fitoterápicos é preciso reafirmar a necessidade de políticas públicas que contenham tanto a venda de bebidas alcoólicas quanto o uso indiscriminado do álcool como excipiente, solvente e veículo de formas farmacêuticas de uso oral em prol da melhoria da saúde e bem-estar da população.

Segundo Babor, *et. al.* (2003) *apud* Romano e Laranjeira (2004) a política do álcool consiste em “qualquer esforço deliberado ou decisão oficial da parte de governos ou de grupos não governamentais visando a minimizar ou prevenir conseqüências do consumo de álcool.”

Os autores sugerem que as ações políticas em prol da redução do consumo do álcool girem em torno do direcionamento de maiores recursos para a prevenção e o tratamento da dependência, regulação visando influenciar os indivíduos por meio de ações diretas, aumento dos preços de bebidas alcoólicas, restrição da venda, etc. (BABOR, *et. al.*, 2003; ROMANO; LARANJEIRA, 2004). Apesar das sugestões sobre políticas de restrição à venda e consumo do álcool, o uso desta substância só é considerada no caso das bebidas alcoólicas, demonstrando que até mesmo pessoas mais esclarecidas sobre o álcool desconhecem a presença de conteúdo alcoólico em medicamentos, compostos fitoterápicos e homeopáticos desenvolvidos pelas indústrias farmacêuticas.

Devido às dificuldades e a morosidade da legislação brasileira em restringir a utilização do álcool no contexto social e, ainda mais, no contexto de fabricação dos medicamentos líquidos de uso oral, fica a cargo do órgão responsável pelo controle de qualidade e eficácia dos medicamentos, a ANVISA, restringir o uso de substâncias alcoólicas, principalmente nos medicamentos com indicação pediátrica e fazer obrigatório a divulgação da concentração da substância alcoólica através da bula.

Enquanto tais ações não são tomadas, fica a necessidade dos profissionais de saúde de alertar os usuários dos medicamentos líquidos de uso oral quanto ao conteúdo alcoólico, além de reconhecer o risco-benefício de determinados medicamentos que a despeito do uso freqüente na prática clínica e da fama da empresa farmacêutica que o produz pode vir a oferecer mais riscos que benefícios dependendo da quantidade alcoólica e do indivíduo que o utiliza, a fim de informar sobre a possibilidade da escolha de alternativas livres de substâncias alcoólicas.

10 REFERÊNCIAS

ABIFRA (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE ÓLEOS ESSENCIAIS, PRODUTOS QUÍMICOS AROMÁTICOS, FRAGRÂNCIAS, AROMAS E AFINS). **Álcool benzílico**. IFRA – 42º aditamento, mai 2007.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica** – Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Editorial Premier, 2000.

ARROLIGA, A. C.; *et. al.* Relationship of continuous infusion lorazepam to serum propylene glycol concentration in critically ill adults. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 8, 2004.

ARRUDA, P. V.; RODRIGUES, R. C. L. B.; FELIPE, M. G. A. Glicerol: um subproduto com grande capacidade industrial e metabólica. **Revista Analytica**, n.26, 2007). Disponível em: http://www.revistaanalytica.com.br/ed_antiores/26/art04.pdf Acesso: 03 jan 2011.

AZIZ-SEIBLE, R. S. Ethanol feeding potentiates the pro-inflammatory response of Kupfer cells to cellular fibronectin. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, 2011.

BACTRIM: solução. Responsável técnico Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos, 2007. Bula de Remédio.

BATLOUNI, M. **Álcool e Sistema Cardiovascular**. São Paulo: Arqu. Mod. ABC, 2006.

BERNIK, M. A. (Cord.) **Benzodiazepínicos – Quatro décadas de experiência**. São Paulo: Edusp, [ca. 2005].

BLACK, J. L.; *et. al.* The action of prazosin and propylene glycol on methoxamine-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 18, n. 3, 1984.

BOLTON, J. M.; ROBINSON, J.; SAREEN, J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Journal of Affective Disorders**, v. 115, n. 3, 2009.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Decreto nº 7.094, de 5 de janeiro de 1977. Brasília: Diário Oficial da União, 5 de janeiro de 1977.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.180, de 19 de agosto de 1997. Suplemento ao nº 170 quinta feira, Brasília, [*sine loco*], 04 de setembro de 1997.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, 1998.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução - RE nº 543, de 19 de abril de 2001. Brasília: Diário Oficial da União, 20 de abril de 2001.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução – RE nº140, de 29 de maio de 2003. Considerando que as informações relativas a um medicamento e a respectiva classe terapêutica devem orientar adequadamente o paciente e o profissional de saúde, em prol do uso racional de medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União, 24 de setembro de 2003.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Vigente para Regulamentação de Medicamentos no Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Compêndio de Bulas de Medicamentos. Brasília: Ed. ANVISA, 2005. 1v.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Compêndio de Bulas de Medicamentos. Brasília: Ed. ANVISA, 2005. 2v.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Denominação Comum Brasileira. Brasília: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, [ca. 2006].

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Parecer técnico nº8 de 1 de novembro de 2005. Sobre o mentol em produtos cosméticos. Brasília: CATEC – Câmara Técnica de Cosméticos, 2006.

BRASIL. I Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas, 2007.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Bulário Eletrônico. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [*online*], 2008. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> Acesso em: 07 jan 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução – RDC N° 47 de 8 de setembro de 2009. Brasília: Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/rdc_47.pdf Acesso em 31 dez 2010.

BRUGNERA, A.; *et. al.* **Cultivo e Propriedades Medicinais da Hortelã.** 1. Ed. Departamento de Agricultura: Boletim Técnico de Hortaliças nº34, 1999.

BURGOS, M. G. P. A.; BION, F. M.; CAMPOS, F. Lactação e álcool: efeitos clínicos e nutricionais. **Arquivos Latinoamericanos de Nutrição**, v. 54, n. 1, 2004.

CELESTONE: elixir. Responsável técnico Lúcia Lago Hammes. Rio de Janeiro: Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda, 2009. Bula de Remédio.

CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE O ÁLCOOL. Info álcool: origem e composição. São Paulo: CISA, [ca. 2004]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_1180_19_08_1997.pdf Acesso em: 04 nov 2010.

CETESB – COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO. SECRETARIA DE ESTADO DO MEIO AMBIENTE. **Gerenciamento de riscos - Ficha de informação de produto químico – Propilenoglicol.** São Paulo [s.n.], 3 jan 2001.

CLARK, D. B.; *et. al.* Health problems in adolescents with alcohol use disorders: self-report, liver injury, and physical examination findings and correlates. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 25, n. 9, 2001.

COOK, R. T. Alcohol abuse, alcoholism and damage to the immune system – a review. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 22, n. 9, 1998.

CORAZZA, M. L.; RODRIGUES, D. G.; NOZAKI, J. Preparação e caracterização do vinho de laranja. **Química Nova**, São Paulo, v.24, n.4, 2001.

COVRE, G J. **Química total.** FTD, [*sin loco*], 2001.

DANTAS, F. O que é homeopatia. 4. ed. São Paulo: Brasiliense, 1989.

DAVOLI, A.; MARIANO, E. C. Uso de bebidas alcoólicas por crianças: fenômeno a ser investigado. Rio de Janeiro, **Jornal de Pediatria**, v.70, n.1, 1994.

DAY, L. M.; *et. al.* Eucalyptos oil poisoning among young children: mechanisms of access and the potential of prevention. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 21, n. 3, 1997.

DE BELLIS, M. D. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, 2007.

DELGADO, C.; FRANCIS, G. E.; FISHER, D. The uses and properties of PEG-linked proteins. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst**, v. 9, n. 3-4, 1992. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1458545> Acesso em: 04 jan 2011.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Food and Drug Administration. Over-the-counter drug products intended for oral ingestion that contains alcohol. Proposed Rules. Federal Register, v. 58, n. 202, 1993.

DIGOXINA: elixir. Responsável técnico Milton de Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda, [ca. 2007]. Bula de Remédio

DIMETAPP: elixir e xarope. Responsável técnico Edna S. M. Nakamura. São Paulo: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, 2007. Bula de Remédio

FINN, P. R.; *et. al.* Working memory, executive processes and the effects of alcohol on go/no-go learning: testing a model of behavioural regulation and impulsivity. **Psychopharmacology**, v. 146, n. 4, 1999.

FLAGIL: suspensão. Responsável técnico Antonia A. Oliveira. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., [ca. 2005]. Bula de Remédio.

FRANKS, H. M.; *et. al.* The interaction between ethanol and antihistamines. 1. Dexchlorpheniramine. **Medical Journal of Australia**, v.1, n. 8, 1978.

FREUND, G. Hypothermia after acute ethanol and benzyl alcohol administration. **Life Sciences**, v. 13, n. 4, 1973.

GRUBER, E.; *et. al.* Early drinking onset and its association with alcohol use and problem behavior in late adolescence. **Preventive Medicine**, v. 25, n. 3, 1996.

GUEDES, R. C.; FRADE, S. F. Effect of ethanol on cortical spreading depression. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 11, 1993.

HAPPEL, K. I.; NELSON, S. **Alcohol, immunosuppression and the lung**. The proceedings of the American thoracic society, v. 2, 2005.

JUERGENS, U. R.; STÖBER, M.; VETTER, H. Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1,8 – cineole) in human blood monocytes in vitro. **European Journal of Medical Research**, v. 3, n. 11, 1998.

KALETRA: suspensão. Responsável técnico Fábio Bussinger da Silva. Rio de Janeiro: Abbot Laboratórios, 2009. Bula de Remédio.

KULKARNI, S. K.; MEHTA, A. K.; TICKU, M. K. Comparison of anticonvulsant effect of ethanol against NMDA-, kainic acid-, and picrotoxin-induced convulsions in rats. **Life Sciences**, v. 46, n. 7, 1990.

LARSEN, S. T.; *et. al.* Investigation of the adjuvant and immune-suppressive effect of benzyl butyl phthalate, phthalic acid and benzyl alcohol in a murine injection model. **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, n. 3, 2003.

LEXOTAN: solução. Responsável técnico Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos Ltda., 2008. Bula de Remédio.

LIBERATO, E.; *et. al.* **Fármacos em crianças**. Ministério da Saúde. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos, [ca. 2008].

MACDONALD, M. G.; *et. al.* Propylene glycol: increased incidence of seizures in low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 79, n. 4, 1987.

MCCLAIN, C. J.; *et. al.* Cytokines and alcoholic liver disease. **Alcohol, Health and Research World**, v. 21, n. 4, 1997.

MELLERIL: solução. Responsável técnico Raquel R. Oblessuc. São Paulo: Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda, 2009. Bula de Remédio.

MELTZER, E. O. Comparative safety of H1 antihistamines. **Annals of allergy**, v. 67, n. 6, 1991.

MINCIS, M.; et. al. Etanol e o trato gastrointestinal. **Arquivo de Gastroenterologia**, v. 32, n. 3, 1995.

MORRISON, V. L.; et. al. Intravitreal Toxicity of the Kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. **Journal of Retinal and Vitreous Diseases**, v. 26, n. 3, 2003.

MUCOLIN: xarope e solução. Responsável técnico Fabio Bussinger da Silva. Rio de Janeiro: Abbot Laboratórios do Brasil, [ca. 2007]. Bula de Remédio.

MUCOLITIC: xarope e solução. Responsável técnico Wagner Moi. São Paulo: Nycomed Pharma Ltda, [ca.2005]. Bula de Remédio

MUNIZ, C. R.; et. al. Bebidas fermentadas a partir de frutos tropicais. **B. CEPPA**, Curitiba, v. 20, n.2, 2002.

NAIR, B. Final report on the safety assessment of Mentha Piperita (Peppermint) Oil, Mentha Piperita (Peppermint) Leaf Extract, Mentha Piperita (Peppermint) Leaf, and Mentha Piperita (Peppermint) Leaf Water. **Internacional Journal of Toxicology**, v. 20, n. 3, 2001.

NAKAIE, C. M. A; CARDIERI, J. M. A; ROZOV, T. Drogas mucolíticas e expectorantes. **Pediatria – Revisões e Ensaio**s, São Paulo, v. 5, 1983.

NEVO, I.; HAMON, M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. **Neurochemistry International**, v. 26, n. 4, 1995.

NICOLETTI, M. A.; et. al. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma**, São Paulo, v. 19, n. 1 2, 2007.

ÖKVIST, A.; et. al. Neuroadaptations in human cronic alcoholics: dysregulation of NF-kappaB system. **PLoS One**: [online], v.2, n. 9, 2007. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0000930>
Acesso em: 10 nov 2010.

PASCUAL, M.; FERNÁNDEZ-LIZARBE, S.; GUERRI, C. Role of TLR4 in ethanol effects in innate and adaptive immune responses in peritoneal macrophages. **Immunology and Cell Biology**, 2011.

PECHANSKI, F.; IZOBOT, C. M.; SCIVOLETTO, S. Uso de álcool entre adolescentes: conceitos, características epidemiológicas e fatores etiopatogênicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 1, 2004.

POLARAMINE EXPECTORANTE: solução oral. Responsável técnico Lucia Lago Hammes. Rio de Janeiro: Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica, 2009. Bula de Remédio.

RADEL, M.; GOLDMAN, D. Pharmacogenetics of alcohol response and the interplay of genes and environmental factors in thresholds for alcoholism. **Drug Metabolism and Disposition**, USA, v. 29, n. 4, 2001.

RANG, H. P.; *et. al.* **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

ROBBINS, T. W.; ERSCHKE, K. D.; EVERITT, B. J. Drug addiction and the memory systems of the brain. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1141, 2008.

ROLIM, L. A.; *et.al.* Aplicação de revestimento em formas farmacêuticas sólidas na indústria farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 3, 2009.

ROMANO, M.; LARANJEIRA, R. (adap.) Alcohol no ordinary commodity – Research and public policy. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 26, n. 4, 2004.

ROOM, R.; BABOR, T.; REHM, J. Alcohol and Public health. **The Lancet**, v. 365, n. 9458, 2005. Disponível em: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2805%2917870-2/fulltext> Acesso em: 08 nov 2010.

ROTTLAENDER, D.; HOPPE, U. C. Risks of non-prescription medication. Clobutinol cough syrup as a recent example. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 133, n. 4, 2008.

SARKOLA, T.; *et. al.* Acute effect of alcohol on estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women. **Alcoholism Clinical and Experimental Research**, v. 23, n. 6, 1999.

SHARKO, A. C.; HODGE, C. W. Differential Modulation of Ethanol-Induced Sedation and Hypnosis by Metabotropic Glutamate Receptor Antagonists in C57BL/6J Mice. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 32, n. 1, 2008.

SHIN, J.; SOUKHOVA, N.; FLOCKHART, D. A. Effect of antipsychotic drugs on human liver citocrome P450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 27, n. 9, 1999.

SILOMAT PLUS: solução oral. Responsável técnico Laura M. S. Ramos. São Paulo: Boehringer Ingelheim Química e Farmacêutica, [2005?]. Bula de Remédio.

SIMÕES, C. M. O.; *et al.* (Org.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2.ed. Rio Grande do Sul: Ed. Universidade, 2000.

SISTEMA BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS. Centro de informação sobre medicamentos : análise diagnóstica do Brasil / Organizadores: Carlos C. F.; Vidotti ... *et al.* – Brasília: Conselho Federal de Farmácia, Organização Pan-Americana da Saúde, 2000.

STRAKOWSKI, S. M.; *et. al.* Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 8, 2005.

TOPLEXIL: xarope. Responsável técnico Antonia A. Oliveira. São Paulo: Sanofi-Aventis farmacêutica ltda, [ca. 2007]. Bula de Remédio.

UNITED STATES PATENT. HARRIS, J. M.; *et. al.* **Preparation and use of polyethylene glycol propionaldehyde**. USA n. PI 5,252,714, 12 out 1993.

VICK: xarope. Responsável técnico Sílvia C. M. de Freitas. São Paulo: Nycomed Pharma Ltda, 2009. Bula de Remédio.

WANNMACHER, L. Interações de medicamentos com álcool: verdades e mitos. Brasília: Ministério da Saúde – **Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia**, v. 4, n. 12, 2007.

WEISSENBORN, R.; DUKA, T. Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drink habits. **Psychopharmacology**, v. 165, 2003.

WOODROW, K. M.; ELTHERINGTON, L. G. Feeling no pain: alcohol as an analgesic. **Pain**, v. 32, n. 2, 1988.

XANTINON COMPLEX: solução. Responsável técnico Wagner Moi. São Paulo: Nycomed Pharma Ltda, 2009. Bula de Remédio.

ANEXO

ANEXO A – Tabela 1. Medicamentos pesquisados