



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

ARTUR MACIEL

MEDICAMENTOS LÍQUIDOS ORAIS PEDIÁTRICOS CONTENDO ETANOL:
BASES PARA O REGISTRO NO BRASIL

BRASÍLIA

2019

ARTUR MACIEL

MEDICAMENTOS LÍQUIDOS ORAIS PEDIÁTRICOS CONTENDO ETANOL: BASES
PARA O REGISTRO NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Francisca Cléa Florenço de Sousa.

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Danielle Macêdo Gaspar

BRASÍLIA

2019

M138m Maciel, Artur.

MEDICAMENTOS LÍQUIDOS ORAIS PEDIÁTRICOS CONTENDO ETANOL: BASES PARA O REGISTRO NO BRASIL / Artur Maciel. – 2019.

84 f.: il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Profa. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa.

Coorientação: Prof. Dr. Danielle Macêdo Gaspar.

1. Etanol. 2. Pediatria. 3. Composição de medicamentos. 4. Legislação sanitária. I. Título.

CDD 615.1

ARTUR MACIEL

MEDICAMENTOS LÍQUIDOS ORAIS PEDIÁTRICOS CONTENDO ETANOL: BASES
PARA O REGISTRO NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Francisca Cléa Florenço de Sousa (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Prof. Dr^a. Nylane Maria Nunes De Alencar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

DEDICATÓRIA

A Deus.

Aos meus pais, Luiz Augusto Maciel e Neli Maciel.

A minha esposa Rita e filhos Mateus, Daniel e Lisie.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter aberto esta porta de mestrado para mim e me dar força para concluí-lo.

À Anvisa, pela oferta deste curso em seu programa de capacitação.

À Prof.^a Dr.^a Francisca Cléa Florenço de Sousa, pela grata orientação.

À coorientadora, Prof.^a Danielle Macêdo Gaspar.

Aos professores participantes da banca examinadora Gislei Frota Aragão e Nylane Maria Nunes De Alencar pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos professores que ministraram as disciplinas, em especial à professora Raquel Carvalho Montenegro pelo incentivo em seguir na busca do conhecimento.

À minha esposa Rita que sempre me apoiou e compreendeu os momentos de ausência, principalmente durante a elaboração da dissertação.

Aos meus filhos Mateus, Daniel e Lisie pelo incentivo, vocês foram muito presentes comigo neste mestrado.

À minha mãe que sempre me incentivou a estudar e a realizar o mestrado.

Ao meu pai por acreditar em mim.

Aos meus irmãos Daniel e Letícia, mestres incansáveis.

Aos colegas da turma de mestrado, pela agradável convivência.

Aos meus colegas da Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos, pelo apoio.

Ao meu amigo Jose Renato Gomes Rogê, por sua ajuda e apoio espiritual.

Ao meu mentor Pastor Josimar Francisco da Silva, pelas sábias orientações.

Ao meu colega Marcelo Camilo Morera pelas palavras de incentivo.

Às minhas colegas Adjane Balbino de Amorim Rodrigues e Mariama Gaspar Falcão que contribuíram diretamente na elaboração do texto desta dissertação.

Às minhas colegas Ana Cecília Bezerra Carvalho e Mônica da Luz Carvalho Soares que indiretamente me ajudaram na produção desse documento.

Ao colega Ronaldo Lúcio Ponciano Gomes por ajudar num momento muito turbulento que passei durante a realização deste curso de mestrado, sua ajuda foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

“Por causa do teu estômago e das tuas frequentes enfermidades, não bebas somente água, mas também um pouco de vinho”.

Carta do Apóstolo Paulo a Timóteo

RESUMO

MEDICAMENTOS LÍQUIDOS ORAIS PEDIÁTRICOS CONTENDO ETANOL: BASES PARA O REGISTRO NO BRASIL. O uso de etanol como excipiente em formulações líquidas orais foi discutido neste trabalho levando-se em consideração principalmente o aspecto da segurança para o paciente pediátrico. O objetivo deste trabalho foi oferecer bases técnicas e científicas de forma a subsidiar a elaboração de norma que regulamente os limites para o uso de etanol para o registro de medicamentos na forma líquida e de uso pediátrico. Para tanto, efetuou-se uma revisão bibliográfica em artigos científicos publicados em revistas indexadas ou não, apresentações em congresso, guias e regulamentos internacionais acerca da segurança no emprego de etanol como excipiente em medicamentos líquidos de uso pediátrico. Foram feitas buscas nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, Scielo e no Portal de Periódicos da Capes. Para se ter uma visão mais ampla de quantos produtos registrados no Brasil contêm etanol, também foi feito um levantamento de todos os medicamentos sintéticos e fitoterápicos na forma líquida, registrados e publicados em Diário Oficial da União, até dezembro de 2018. A fim de se atender as diretrizes da Anvisa sobre a melhoria da qualidade regulatória foi elaborado um relatório parcial de Análise de Impacto Regulatório (AIR). Em relação ao cenário regulatório internacional, foi verificado que muitos países têm adotado ações para diminuir o risco associado à ingestão de etanol em medicamentos de uso pediátrico. Estas ações englobam, dentre outras iniciativas, estabelecer limites de aceitação para a quantidade de etanol presente em formulações, período máximo de uso do medicamento e informações mínimas que devem constar na rotulagem e bula, bem como cuidados especiais com a embalagem. No levantamento de registros de formulações pediátricas realizado foi observado que atualmente há 498 registros válidos de medicamentos na forma líquida oral de uso pediátrico, deste total, 127 registros apresentam etanol em suas formulações. Na AIR foi possível identificar que o principal problema regulatório está na possibilidade de danos e agravos à saúde de pacientes pediátricos em decorrência da ingestão de etanol em medicamentos. A Anvisa deve regulamentar o uso de etanol em formulações pediátricas, a fim de evitar a exposição desnecessária de pacientes pediátricos ao etanol em formulações de medicamentos. O presente trabalho mostrou que tendo como uma das ferramentas a AIR, é possível tomar medidas com razoabilidade e conhecimento técnico, de modo a enfrentar o problema regulatório com eficiência e qualidade regulatória. Deverão ser seguidos os próximos passos da AIR, envolvendo-se os diversos atores e com participação social ampla. Pode-se chegar a uma AIR completa, e, assim, concluir o ciclo regulatório.

Palavras-chave: etanol, pediatria, composição de medicamentos, legislação sanitária

ABSTRACT

ORAL LIQUID PEDIATRIC DRUGS WITH ETHANOL: BASES FOR REGISTRATION IN BRAZIL. The use of ethanol as an excipient in oral liquid formulations was discussed in this work taking into account the aspect of the safety for the pediatric patient. The objective of this work was to offer bases to subsidize the norm elaboration that regulates the limits for the ethanol use in pediatric liquid pharmaceutical dosage forms. For so much, a bibliographical revision concerning the ethanol safety as an excipient in medicines of pediatric use occurred. Searches in data bases Academic Google, PubMed, Scielo, and Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) were proceeded. To have a wider vision of how many products registered in Brazil contains ethanol, a rising of all of the synthetic medicines and herbal medicines in the liquid form, registered and published in Official Diary of the Union, until December of 2018 have been done. In order to assists the Anvisa's guidelines on regulatory quality improvement a partial report of Regulatory Impact Analysis (AIR) have been elaborated. Concerning to international regulatory scenery, many countries have been adopting actions to reduce the risk associated to the ethanol ingestion in medicines of pediatric use, these actions include, among other initiatives, to establish acceptance limits for the amount of ethanol present in formulations, maximum use period of the medicine and the minimum information that should be included in package leaflet, as well as special cares with the packing material. In the rising of registrations of pediatric formulations was observed that now there are 498 valid registrations of medicines in the form oral liquid for pediatric use, of this total one, 127 registrations present ethanol in their formulations. According to the elements gathered in Regulatory Impact Analysis (AIR) was possible to identify that the main regulatory problem is the possibility of damages and offences to the health of patient pediatric due to the ethanol ingestion in medicines. Anvisa should regulate the ethanol use in pediatric formulations, in order to avoid the unnecessary exhibition of patient pediatric to the ethanol in formulations of medicines. The present work showed that the regulatory actions can be ruled with reasonableness and technical knowledge in way to face the problem with efficiency and regulatory quality, and this was possible taking in hands the AIR tool. In a future vision it necessary follow the next steps of AIR, in other words, wrapping up the several actors and with wide social participation, arriving to a complete AIR, for, thus, conclude the regulatory cycle.

Keywords: ethanol, pediatrics, drug compound, health legislation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Metabolismo do etanol no fígado de adultos.	2
Figura 2 – Processo de análise de impacto regulatório	22
Figura 3 – Ciclo Regulatório	22
Figura 4 – Propaganda antiga do Biotônico Fontoura.	41
Figura 5 – Árvore do problema regulatório identificado	44
Figura 6 – Objetivos geral e específicos da intervenção regulatória	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Medicamentos sintéticos de uso pediátrico registrados.....	24
Gráfico 2 – Os 20 registros de medicamentos sintéticos líquidos orais pediátricos com maiores concentrações de etanol	25
Gráfico 3 – Conteúdo de etanol nos 127 registros de medicamentos líquidos de uso pediátrico	25
Gráfico 4 – Distribuição dos registros de medicamentos sintéticos líquidos orais pediátricos contendo etanol de acordo com a faixa etária	34
Gráfico 5 – Distribuição de registros fitoterápicos líquidos orais pediátricos conforme a concentração de etanol encontrada nas formulações	35
Gráfico 6 – Os 15 registros fitoterápicos líquidos orais pediátricos com maior concentração de etanol	35
Gráfico 7 – Distribuição dos registros de fitoterápicos líquidos orais pediátricos contendo etanol de acordo com a faixa etária	37
Gráfico 8 – Informação sobre graduação alcoólica na bula de medicamentos líquidos sintéticos	38
Gráfico 9 – Informação sobre graduação alcoólica na bula ou folheto informativo de fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos na forma líquida	39
Gráfico 10 – Mapeamento da regulamentação mundial sobre uso de etanol em formulações pediátricas	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Alterações observadas em adultos após ingestão de etanol.....	01
Tabela 2 – A ingestão de etanol e o aumento previsto da concentração sérica de etanol (BAC).....	09
Tabela 3 – Informações que devem estar na bula sobre a ingestão de etanol.....	10
Tabela 4 – Informações que estão em discussão e deverão estar presente na bula	10
Tabela 5 – Volume em mililitros de preparações contendo etanol previsto para produzir uma concentração plasmática de etanol de 25 mg/100 mL (SAHPRA.2003)	14
Tabela 6 – Cálculos teóricos das quantidades ingeridas em mililitros de soluções a 5% de etanol, que resultam em uma concentração alcoólica teórica (AT) de 0,125; 0,25; 0,50 e 1 g/L.....	16
Tabela 7 – Medicamentos de referência no Brasil, na forma líquida, orais, pediátricos, contendo etanol e dados sobre respectivas cópias (genérico ou similar)	26
Tabela 8 – Exemplos de soluções orais encontradas fora do Brasil contendo etanol	28
Tabela 9 – Medicamentos genéricos e similares no Brasil, na forma líquida, orais, pediátricos, contendo etanol, cujos medicamentos de referência não apresentam etanol em suas formulações	36
Tabela 10 – Ações regulatórias internacionais sobre o uso de etanol em formulações pediátricas.....	53
Tabela 11 – Registros de medicamentos líquidos orais pediátricos no Brasil sem cópias isentas de etanol.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH	Álcool desidrogenase
AIR	Análise de impacto regulatório
ANSM	<i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</i>
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT	Valor teórico de álcool no sangue
BAC	<i>Body alcohol concentration</i> - concentração sérica de etanol
Capes	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
Cp	Concentração plasmática
Dicol	Diretoria colegiada
DOU	Diário Oficial da União
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAMHP	<i>Federal Agency for Medicines and Health Products</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
OMS	Organização Mundial de Saúde
SAHPRA	<i>South African Health Products Regulatory Agency</i>
Vd	Volume de distribuição
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

- \$ Dois registros com a mesma concentração
- # Três registros com a mesma concentração
- * Cinco registros com a mesma concentração
- % Porcentagem
- £ Frasco do medicamento de referência
- § Parágrafo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	LEVANTAMENTO DA EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL.....	7
2.1	Organização Mundial de Saúde -OMS. <i>World Health Organization</i> - WHO	7
2.2	Agência Europeia de Medicamentos. <i>European Medicines Agency</i> - EMA	8
2.3	Agência reguladora dos EUA. <i>Food and Drug Administration</i> -FDA.....	12
2.4	Agência reguladora da África do Sul. <i>South African Health Products Regulatory Agency</i> -SAHPRA	13
2.5	Agência Federal de Medicamentos e Produtos para a Saúde da Bélgica. <i>Federal Agency for Medicines and Health Products</i> - FAMHP.....	14
2.6	Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos para a Saúde da França. <i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</i> -ANSM	15
2.7	Considerações sobre o levantamento da experiência internacional	17
3	OBJETIVOS	19
3.1	Objetivo geral.....	19
3.2	Objetivos específicos	19
4	MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1	Levantamento na literatura	20
4.2	Levantamento de registros de medicamentos	20
4.3	Análise de Impacto Regulatório (AIR).....	21
4.4	Aspectos éticos.....	23
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	24
5.1	Levantamento de registro de medicamentos.....	24
5.2	Informação das bulas sobre a quantidade de etanol na formulação.....	38
5.3	Análise do Impacto Regulatório (AIR): relatório parcial	40
6	CONCLUSÃO	59
7	PERSPECTIVAS.....	60
8	REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

As formas farmacêuticas líquidas orais são consideradas as mais importantes no tratamento de doenças em crianças, levando em conta aspectos como palatabilidade, facilidade de administração, flexibilidade de dosagem e adesão ao tratamento. Devido às dificuldades que pacientes pediátricos apresentam na deglutição de um comprimido, por exemplo, um medicamento na forma de solução ou suspensão oral é mais recomendável (LOPEZ, 2015).

Apesar das vantagens oferecidas por um produto na forma líquida, algumas limitações também podem ser observadas, como por exemplo, o grande volume a ser transportado e armazenado torna-se um inconveniente (WHO, 2012), a instabilidade microbiológica das formulações líquidas, o que torna necessário o uso de conservantes para preservação das características do produto (EMA, 2012).

O etanol é reconhecido como uma importante opção no desenvolvimento e elaboração de formas farmacêuticas líquidas orais. Ele é um excipiente usado com a função de solvente ou conservante, porém, seu perfil de segurança, sobretudo, na administração a pacientes pediátricos ainda carece de discussão. O tema está longe de ser incipiente, pois o etanol é um depressor do sistema nervoso central e sua ingestão pode levar a sintomas de intoxicação, incluindo prejuízos na coordenação motora, comprometimento na visão e fala. É descrito que é necessária uma concentração sérica de 400-500 mg/dL de etanol para que este seja letal ao ser humano (ROWE, 2009).

Apesar de seu uso como excipiente, o etanol é considerado uma substância farmacologicamente ativa. Sua toxicidade no organismo humano adulto está associada ao nível sérico atingido. De maneira geral, quando se atinge uma determinada concentração no sangue algumas alterações podem ser observadas (BARCELOUX, 2012). A Tabela 1 exemplifica algumas alterações dependentes da quantidade de etanol aferida no sangue.

Tabela 1 – Alterações observadas em adultos após ingestão de etanol.

Etanol sérico (mg/dL)	Alterações
30-120	Diminuição da atenção e redução da capacidade psicomotora complexa
90-250	Prejuízo na memória e compreensão. Perda na capacidade motora, com perda na resposta sensorial
150-300	Desorientação, confusão mental, tontura, distúrbio de visão, redução de sensibilidade à dor, discurso incoerente
270-400	Apatia, consciência prejudicada
350-500	Inconsciência, perda de reflexo, depressão respiratória, coma
>450-200	Morte, insuficiência respiratória

Fonte: BARCELOUX, 2012.

Outra consequência prejudicial da ingestão excessiva de etanol é a hipoglicemia (KANDI, 2014), podendo, dependendo de quanto tempo perdure este tipo de alteração, causar danos cerebrais irreversíveis (MOHSENI, 2014). A hipoglicemia é definida quando a concentração sérica de glicose é inferior a 70 mg/dL (SBD, 2017).

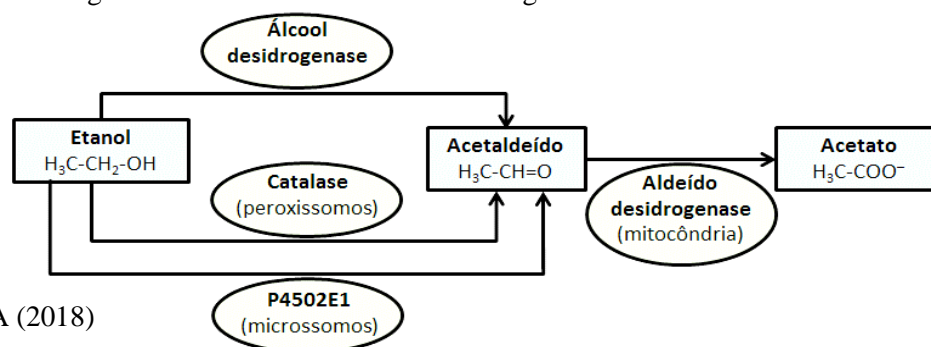
Em crianças, o etanol pode alterar o estado de consciência, proporcionalmente à concentração plasmática. As reações de toxicidade incluem hipoglicemia, acidose e desequilíbrio eletrolítico. A hipoglicemia, sinal mais relatado, responsável pelas reações secundárias de confusão, sonolência e vertigem, ocorre devido à baixa reserva de glicogênio existente nas crianças em relação aos adultos (ZUCCOTTI, 2011).

Para melhor compreender o risco associado ao uso de etanol, é importante saber como seu metabolismo ocorre. O etanol é uma molécula pequena e possui a capacidade de penetrar através das membranas biológicas. Ele se distribui do sangue para tecidos e fluidos, na proporção do conteúdo de água presente nestes locais, portanto, tecidos com maior percentual de gordura apresentarão uma menor distribuição deste composto, uma vez que o etanol é praticamente insolúvel em gorduras e óleo (CEDERBAUM, 2012).

Parte do álcool ingerido não entra na corrente sanguínea, mas pode ser oxidado no estômago pela enzima álcool desidrogenase, constituindo o metabolismo de primeira passagem, que pode ser um importante fator na regulação da toxicidade do etanol uma vez que sua eficiência determina a biodisponibilidade do etanol. Contudo, comparado com o estômago, as enzimas do fígado ainda mantêm a maior participação no metabolismo do etanol (CEDERBAUM, 2012).

No fígado de um indivíduo adulto sadio o etanol é metabolizado por várias enzimas (FIGURA 1), das quais a álcool desidrogenase (ADH) é considerada a principal na oxidação deste composto orgânico. Outras enzimas como catalase e Citocromo P450, também cumprem papel significativo neste processo oxidativo para formação de acetaldeído a partir do etanol e depois disso a enzima acetaldeído desidrogenase age formando acetato a partir do acetaldeído (CEDERBAUM, 2012).

Figura 1 – Metabolismo do etanol no fígado de adultos.



Fonte: CISA (2018)

A maior parte do etanol ingerido passa pelo processo de metabolização e apenas uma faixa entre 0,7 a 1,5% do etanol é excretado na forma inalterada na urina (MAREK, 2014).

Apesar do conhecimento adquirido acerca do metabolismo do etanol em adultos, o organismo da criança apresenta uma cinética diferenciada em relação ao adulto, como por exemplo, na fase de absorção os recém-nascidos apresentam um esvaziamento gástrico mais prolongado e variável. Ademais, alterações no fluxo sanguíneo esplâncnico durante esta fase podem mudar o gradiente de concentração através da mucosa intestinal, levando a taxas de absorção alteradas (MAREK, 2014).

Já na fase de distribuição do etanol no organismo de recém-nascidos a quantidade de água total no corpo é de 75%, enquanto que após 1 ano de idade o valor de água total é de 60%. Isto interfere diretamente na dinâmica de distribuição, ou seja, o etanol pode ter um volume de distribuição maior e uma menor concentração sérica em recém-nascidos se compararmos com os dados de indivíduos adultos. A quantidade total de água atinge valores de um adulto (50-60%) por volta dos 12-13 anos. Outras diferenças nesta fase podem ser constatadas como a quantidade de gordura total e diferença de fluxo sanguíneo (MAREK, 2014; MURPHY, 2017).

Em geral o metabolismo enzimático nesta fase é imaturo, por exemplo, em crianças com até 5 anos a enzima álcool desidrogenase não alcança os mesmos níveis de atividade daquela de um adulto (<20%). Além disso, a capacidade metabólica da enzima álcool desidrogenase é limitada, uma vez que esta pode ser facilmente saturada, resultando em uma cinética de ordem zero (VALEUR, 2018).

O tempo de meia-vida do etanol no neonato é de 16,9 horas, mais de três vezes maior que no adulto (5 horas), aumentando a probabilidade de intoxicação do neonato com esse excipiente, como depressão do SNC (BRASIL, 2010).

Porém, em um relato de uma criança de 18 meses que sofreu intoxicação aguda por ingestão de bebida alcoólica, foi revelada uma depuração duas vezes mais rápida do que a de um adulto. Foram realizadas medições onde constatou-se que um decréscimo no nível sérico de etanol numa taxa de 28,7mg/dL/h, que é cerca de duas vezes mais elevado que a taxa de um adulto de 70 kg, por exemplo, que apresenta uma taxa de 15 mg/dL/h. Desta forma, se deduz que o nível de atividade enzimática também pode variar dependendo da faixa etária em que a criança está incluída (RAGAN, 1979).

Esta variação pode ser reafirmada quando se observa em um outro relato de caso, onde uma criança de 5 semanas de vida com quadro de intoxicação por etanol, revelou uma

concentração sérica inicial de 270mg/dL de etanol e uma taxa de eliminação dentro de uma faixa de 17,1 a 21,1mg/dL/h, o que pode significar que crianças bem pequenas não eliminam etanol tão rapidamente quanto as crianças mais velhas (FORD, 2013).

Em exemplo específico de intoxicação por etanol em medicamentos, foi observado que em uma criança de 18 meses ingeriu 200 mL de um elixir de paracetamol (com 10% de etanol), atingindo uma concentração sérica de etanol de 187 mg/dL, o que a conduziu a um coma em grau 3 da escala de Glasgow (que vai até 15) e hipotensão, com recuperação em 24 horas, após tratamento com acetilcisteína e solução intravenosa contendo potássio, devido ao quadro de hipopotassemia (TOVEY, 1998).

Ainda sobre intoxicações medicamentosas, há um relato de intoxicação aguda por etanol de uma criança de 4 anos. Esta atingiu um nível sérico de 30 mg/dL após ingestão de colutório bucal, sofreu convulsões, teve hipoglicemia até chegar a óbito (LEUNG, 1986).

Em um estudo envolvendo recém-nascidos tratados com repositores de ferro ou furosemida, via oral contendo etanol, foi observado um aumento de acetaldeído no sangue nestes recém-nascidos: concentração mediana de 16 mg/dL e 21 mg/dL de acetaldeído, tendo a concentração de 1 mg/dL no grupo controle. Isto, por inferência, se deu devido à presença de etanol nestes medicamentos e devido à baixa capacidade de alguns em metabolizá-lo (PANDYA, 2016).

Em um estudo realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, observou-se que os níveis séricos de etanol se mantiveram abaixo de 25 mg/dL (valor tido como aceitável pela Academia Americana de Pediatria) após tomarem medicamentos contendo este excipiente. Porém, os autores deste estudo questionam porque hoje ainda existem medicamentos pediátricos contendo etanol (JUTLEY, 2013).

Outro estudo em que foram administrados medicamentos líquidos orais como fenobarbital (contendo 15% de etanol) ou dexametasona (contendo 30% de etanol) a recém-nascidos (n=15), foi observado que os níveis séricos de etanol se mantiveram abaixo do admitido como aceitável pela Academia Americana de Pediatria, ou seja, o valor de 25 mg/dL, porém, em um terço dos casos o valor estava acima do limite aceitável definido pela Agência Europeia de Medicamento, ou seja, acima de 1,0 mg/dL, após administração de uma dosagem do medicamento (MAREK, 2015).

As incertezas geradas quanto à segurança do uso de etanol em medicamentos têm sido discutidas não só na literatura científica, como já foi visto acima, mas também por autoridades reguladoras em todo o mundo. Algumas das regulamentações já foram firmadas no Brasil e serão descritas nos próximos parágrafos.

De acordo com norma que estabelece regras para bulas de medicamentos (BRASIL, 2009), para as formas farmacêuticas líquidas, quando o solvente for alcoólico, deve-se mencionar a graduação alcoólica do produto.

No Brasil o uso de etanol como excipiente em medicamentos é regulamentado apenas para algumas classes de medicamentos. Por exemplo, o uso de etanol é expressamente proibido em fortificantes, estimulantes de apetite e complementos de Ferro, (BRASIL, 2001). Se o medicamento for um polivitamínico, por exemplo, os limites estabelecidos, se destinado a crianças são: no máximo 0,5% e se for de uso adulto no máximo 2,0% (BRASIL, 2002).

Estes regulamentos foram elaborados com a perspectiva de eliminar a exposição de crianças ao etanol, uma vez que são classes de medicamentos usualmente prescritas e recomendadas para pacientes pediátricos, que devido às características intrínsecas a um organismo ainda em desenvolvimento devem ser observados os devidos cuidados quanto à ingestão de substâncias potencialmente tóxicas (SANTOS, 2012).

Porém, como é regulamentação que se restringe a classes de polivitamínico, estimulantes de apetite e complementos de ferro, conforme visto acima, e esta falta de regulamentação que abranja outros tipos de medicamento pode comprometer a saúde do paciente pediátrico. Portanto, é de suma importância que sejam estabelecidas orientações claras para o registro de medicamentos que abranjam outros medicamentos como fitoterápicos e sintéticos de maneira geral.

O etanol usado em formulações líquidas orais foge à definição legal de excipiente constante da norma que estabelece os requisitos de as boas práticas de fabricação de excipientes farmacêuticos, onde traz a definição de excipiente farmacêutico como sendo qualquer componente, que não seja substância ativa, adicionado intencionalmente à formulação de uma forma farmacêutica (BRASIL, 2015), por conseguinte, deve-se atentar aos requisitos dispostos na lei que trata do registro de medicamentos onde se exige que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias (BRASIL, 1976).

A necessidade desta regulamentação sobre o assunto no Brasil é expressa pela própria Anvisa, quando a Diretoria Colegiada em ocasião da reunião ordinária ressalta a recomendação para que a Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) estude a possibilidade de criação de dispositivo legal que proíba a utilização de etanol em medicamentos de uso pediátrico (DICOL, 2012).

A apresentação de uma proposta de regulamentação no Brasil é possível, desde que sejam estabelecidas as fundamentações técnicas e científicas necessárias e feita uma avaliação adequada utilizando, por exemplo, por meio do modelo de análise de impacto regulatório (AIR).

A AIR é o processo sistemático de análise baseado em evidências que busca avaliar, a partir da definição de um problema regulatório, os possíveis impactos das alternativas de ação disponíveis para o alcance dos objetivos pretendidos, tendo como finalidade orientar e subsidiar a tomada de decisão regulatória de maneira robusta e transparente (BRASIL, 2018).

A AIR busca promover o entendimento da natureza e da magnitude de um problema regulatório, definir quais os objetivos pretendidos e analisar se algum tipo de atuação regulatória é de fato necessária. Apenas após esta definição e análise, ou seja, conclusão da AIR, é que se dá prosseguimento às etapas subsequentes que levariam a melhor opção regulatória possível.

Antes da aplicação deste novo modelo regulatório, a Anvisa, passou por muitos reveses, uma vez que, eram editadas normas, sem uma definição clara do problema regulatório, sem apresentação de evidências técnicas para elaboração de normas e com baixa participação social, resultando, muitas vezes, em pronta revogação ou reedição das normas publicadas, o que gerava grande transtorno e retrabalho.

Não havia padronização para a elaboração de regulamentações pelas diferentes áreas, que eram desenvolvidas com pouco entendimento sobre os impactos (ALVES, 2011). Destarte, AIR surge como um dos principais instrumentos voltados à melhoria da qualidade regulatória.

A avaliação e os estudos iniciais aqui apresentados sobre a regulação de medicamentos orais de uso pediátrico contendo etanol servirão para dar subsídios qualificados para a tomada de decisão da Diretoria Colegiada (Dicol) da Anvisa.

Dentre as etapas da AIR está a possibilidade de realização do mapeamento da experiência internacional no tratamento do problema regulatório sob análise, com vistas a permitir uma comparação das alternativas de abordagem regulatória e viabilização de soluções normativas. De antemão segue-se o levantamento na literatura dos tipos de enfrentamento que diversas agências regulatórias do mundo propõem. Este dado é fundamental para o AIR, devido à complexidade do tema.

2 LEVANTAMENTO DA EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

2.1 Organização Mundial de Saúde -OMS. *World Health Organization* - WHO

O guia referenciado no subtítulo acima, que trata de pontos a serem considerados no desenvolvimento de formulações de medicamentos de uso pediátrico, traz algumas orientações gerais sobre a escolha de excipientes a serem usados em medicamentos pediátricos. Esta escolha deve levar em consideração não apenas sua funcionalidade, mas também deve ser justificada através de uma avaliação de risco. Alguns fatores como o grupo etário pediátrico, frequência de administração e duração do tratamento devem ser considerados.

Neste guia há a informação de que os excipientes podem levar a reações adversas em crianças que talvez não ocorram em adultos ou não apareçam na mesma intensidade. Considera relatos da literatura de problemas com excipientes em medicamentos pediátricos, especialmente quando utilizado para tratar lactentes e recém-nascidos. Estes relatos incluem problemas com medicamentos contendo etanol. De acordo com entendimento da OMS o etanol não deve ser administrado a crianças e adolescentes com idade entre 0 e 17 anos, sem que haja uma demonstração clara do benefício em contrapartida ao risco.

Embora se reconheça que o etanol nem sempre pode ser eliminado do escopo de opções para o desenvolvimento de formulações medicamentosas, e que as substituições podem levantar outros problemas, adverte-se de que a menor quantidade possível deve ser usada. Quando o etanol for usado, devem ser estabelecidos dados de desenvolvimento adequados que demonstrem que a menor concentração possível de etanol foi empregada.

Admite-se que as crianças, especialmente as que tenham menos de 6 anos, são mais vulneráveis aos efeitos do etanol. Os efeitos adversos no sistema nervoso central já são evidentes em concentrações de etanol no sangue de 1 mg/dL em crianças. Maiores picos de concentrações séricas de etanol foram observados em crianças quando comparados com a mesma quantidade ingerida por adultos. A exposição crônica ao etanol (> 1 semana), mesmo em pequenas doses, por meio de medicamentos é, em princípio, contraindicada em crianças menores de 6 anos e deve ser limitada a 2 semanas em crianças acima de 6 anos.

No entendimento da OMS, conforme dados de estudos não clínicos o etanol pode ser prejudicial ao desenvolvimento cerebral de crianças (CARNEIRO, 2005). Além disso, a exposição crônica ao álcool na infância estaria associada à dependência do indivíduo quando adolescente ou adulto (WHO, 2012).

2.2 Agência Europeia de Medicamentos. *European Medicines Agency* - EMA

Como estratégia regulatória para enfrentamento do problema, a EMA propôs um documento estilo perguntas e respostas. O documento está focado nas questões relativas às informações de segurança do etanol presente na formulação do medicamento. Neste documento, eles enfatizam que o efeito da exposição a longo prazo ao etanol em medicamentos, mesmo que em baixos níveis, não foi avaliado sobre a saúde e o desenvolvimento das crianças.

No documento do EMA são citados alguns estudos sobre FAS (Síndrome do Alcoolismo Fetal) e FAE (Efeitos do Álcool no Feto), os quais fornecem evidências suficientes sobre os efeitos deletérios graves da exposição crônica ao etanol, por exemplo, surgimento de doenças neurológicas e cognitivas e distúrbios de desenvolvimento.

Alguns aspectos gerais sobre o uso de etanol em medicamentos são apresentados como orientações para fabricantes de medicamentos e profissionais de saúde, por exemplo:

a) O etanol não deve ser incluído em medicamentos, a menos que justificado. O uso do etanol pode ser aceito se os benefícios superarem os riscos, levando em consideração a frequência e a duração do tratamento (agudo e crônico), a gravidade da condição tratada, a disponibilidade de tratamentos alternativos adequados, a exposição ao etanol (BAC) e a idade.

b) Como parte da justificativa para o uso do etanol, deve-se discutir porque outros excipientes não podem substituir o etanol e cumprir mesmas funções na formulação.

c) Quando o uso de etanol for imprescindível, devem ser discutidas medidas para minimizar ao máximo a exposição ao etanol.

d) A concentração de álcool no sangue (BAC) teórica, a partir de uma dose única, deve ser estimada utilizando uma fórmula padrão, conforme descrito a seguir.

$$\text{BAC (g/L)} \approx \text{etanol no sangue (mg/dL)} = \frac{\text{etanol ingerido em uma dose única (g)}}{\text{volume de distribuição [L/kg]} \times \text{peso [kg]}}$$

É importante salientar que os cálculos para os limites de etanol no sangue são apenas estimativas utilizando um modelo matemático e para aplicação da fórmula acima tem-se que: deve-se assumir a total e instantânea absorção do etanol ingerido oralmente; o volume de distribuição (Vd) assumido é de 0,6. Neonatos e crianças podem ter um volume de distribuição maior do que adultos, portanto, assumir-se-ia um valor entre 0,7 e 0,9.

Na Tabela 2 são descritos alguns exemplos de aplicação da fórmula citada.

Tabela 2 – A ingestão de etanol e o aumento previsto da concentração sérica de etanol (BAC).

Quantidade de etanol ingerida em mg/Kg	Previsão de aumento de BAC, assumindo um Vd de 0,6 L/Kg	Recomendações
6 mg/Kg	1 mg/dL ou 0,01 g/L	Limite sugerido em medicamentos para crianças entre 2 e 6 anos
75 mg/Kg	12,5 mg/dL ou 0,125 g/L	Limite sugerido em medicamentos para crianças com mais de 6 anos
300 mg/Kg	50 mg/dL ou 0,5 g/L	Limites para motoristas nos países europeus
600 mg/Kg	100 mg/dL ou 1 g/L	Com este BAC de 100 mg/dL já se tem aumento na mortalidade de crianças
1800 mg/Kg	300 mg/dL ou 3 g/L	Risco de vida já é apresentado com este BAC de 300 mg/dL

e) Há pouca informação sobre os efeitos de saúde e desenvolvimento em crianças após exposição prolongada a níveis baixos de etanol em medicamentos. O uso repetido de curto prazo pode induzir efeitos similares a um uso crônico. No entanto, parece razoável aceitar quantidades que aumentem o BAC em não mais que o BAC endógeno (0,15 mg/dL ou 1,5 mg/L). Quando a exposição ao etanol a partir de um medicamento é significativa, deve-se considerar restringir o fornecimento ao paciente sob a supervisão de um médico (prescrição apenas), a fim de controlar o uso repetido de curto prazo.

f) O volume total de etanol em qualquer medicamento deve ser adaptado de tal forma que uma dose potencialmente letal de 1,8 g/kg (corresponde a um aumento previsto de 300 mg/dL de BAC) não possa ser atingida em caso de envenenamento acidental em crianças envolvendo todo o conteúdo do frasco.

Atualmente a EMA exige que as seguintes informações constantes na Tabela 3, estejam constantes na bula de medicamentos pediátricos de acordo com a quantidade de etanol a ser ingerida por dose.

Tabela 3 – Informações que devem estar na bula sobre a ingestão de etanol.

Limite de etanol	Frases que devem estar presentes na bula	Comentários
<100 mg/dose	Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool), menos de 100 mg por <dose>	O objetivo do alerta acima seria o de informar sobre a segurança no uso do produto, já que as baixas concentrações de etanol supostamente não trariam qualquer prejuízo à saúde do paciente.
Entre 100mg e 3g/dose	Este medicamento contém...% (v/v) de etanol (álcool), isto é superior a ...mg por dose, equivalente a ...mL de cerveja, ou ...mL de vinho por dose. É prejudicial àqueles que sofrem de alcoolismo. Deverá também constar o alerta de que o uso do Medicamento poderá ser prejudicial em casos de gravidez, amamentação, crianças e grupos de risco como pacientes com doenças hepáticas ou epilepsia.	A equivalência expressa em volume de cerveja e vinho deve estar presente na rotulagem, os cálculos são feitos assumindo que as bebidas contêm 5% (v/v) e 12% (v/v) de etanol, respectivamente.
3g/dose	Este medicamento contém...% (v/v) de etanol (álcool), isto é superior a ... mg por dose, equivalente a ...mL de cerveja, ou ...mL de vinho por dose. É prejudicial àqueles que sofrem de alcoolismo. A quantidade de álcool presente neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos. A quantidade de álcool presente neste medicamento pode prejudicar sua habilidade de dirigir ou manobrar máquinas	

Uma nova proposta de exigência de informações que devem constar na bula está em discussão pela EMA. As alterações nas informações deverão considerar o BAC e o limite de ingestão em mg/Kg/dia, conforme dados da Tabela 4.

Tabela 4 – Informações que estão em discussão e deverão estar presente na bula.

Limite de etanol	Informações que devem estar presentes na bula	Comentários (para profissionais de saúde)
1< dose <6 mg/Kg/dia	Este medicamento contém quantidades muito pequenas de etanol, um componente necessário para a ação correta do medicamento	Esta frase serve para tranquilizar os pais e crianças a respeito dos baixos níveis de etanol no medicamento.
	A quantidade de etanol em cada <volume/unidade> é xx mg	A quantidade de etanol presente nesta faixa não produzirá uma concentração de etanol sérico (BAC) maior do que a BAC endógena (1,5 mg/L)
	Quando você tomar sua dose diária a pequena quantidade de etanol presente neste medicamento não produzirá nenhum efeito indesejado	Quantidades mínimas de etanol na composição de outros excipientes tais como aromatizantes ou corantes não produzirão qualquer aumento detectável na BAC
6< dose <75 mg/Kg/dia	A quantidade de etanol em cada <volume/unidade> é xx mg	Esta declaração fornece um guia para a quantidade de álcool consumido em termos compreensíveis para adultos e evitaria o uso <i>off-label</i>

	A(s) dose(s) recomendada(s) deste medicamento <dose / faixa de dosagem> aumente a concentração de álcool no seu corpo em cerca de xx... mg /L. Isso é semelhante a um adulto que bebe X... mL de cerveja ou Y... mL de vinho	Avalie a BAC diária durante todo o período do tratamento
	Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar este medicamento ao seu filho se ele (a) tiver menos de 6 anos de idade.	Os níveis de BAC não devem exceder 1 mg /100mL (ou 1 mg /dL ou 0,01 g/L ou uma dose de 6 mg/kg) em crianças com mais de 6 anos. Os dados disponíveis sobre toxicidade aguda e crônica do etanol na população pediátrica são limitados.
	Os efeitos do álcool em crianças com menos de 6 anos de idade podem incluir sonolência, mudanças comportamentais, e prejudicada capacidade de concentração e participação em atividades escolares. Cuidadores (por exemplo, professores da escola) devem ter cuidado extra quando as crianças realizam atividades como andar de bicicleta ou outros esportes.	Em bebês (<2 anos de idade) e crianças de 2 a 5 anos de idade, o uso de etanol deve ser especificamente justificado tendo em conta a imaturidade enzimática, a acumulação potencial de etanol e falta de informação sobre potencial toxicidade. O benefício do uso do etanol deve superar os riscos potenciais.
>75 mg/Kg/dia	A quantidade de etanol em cada <volume/unidade> é xx mg	Avalie o BAC diariamente durante todo o período de tratamento. Assegure que níveis de BAC fornecidos não excedem 12,5 mg /100mL (75 mg / kg) em pacientes com 6 anos ou mais, É improvável que a quantidade de etanol produza efeitos.
	A(s) dose(s) recomendada(s) deste medicamento <dose / faixa de dosagem> aumente a concentração de álcool no seu corpo em cerca de xx... mg /L. Isso é semelhante a um adulto que bebe X... mL de cerveja ou Y... mL de vinho	
	Outros medicamentos também podem conter álcool, e álcool pode ser consumidos em alimentos e bebidas. Os efeitos combinados podem levar ao aumento dos níveis de álcool no sangue e aumentar os efeitos do álcool	
	Por causa de sua quantidade de álcool, este medicamento não deve ser administrado em crianças com menos de 6 anos de idade.	
	Se o seu filho (6 a 11 anos) tomar este medicamento, o conteúdo de álcool poderá afetar seu desempenho, por exemplo, na escola. A quantidade de álcool neste medicamento pode afetar sua capacidade de dirigir ou usar máquinas e pode afetar seu discernimento e tempo de reação.	Quando possível, evite o uso crônico (mais de 2 semanas).
	Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver grávida ou amamentando, se você tem problemas de fígado, se você sofre de epilepsia ou se você sofre de alcoolismo.	Devem ser tomadas precauções específicas em mulheres grávidas ou que estejam amamentando e em grupos de alto risco, como pessoas com doença hepática ou epilepsia.
	A quantidade de álcool nesse medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos	As interações medicamentosas devem estar previstas

Um guia geral sobre o desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico traz a orientação de que nos casos em que a utilização de excipientes com um risco identificado não possa ser evitada na formulação de uma determinada forma farmacêutica, então o valor acrescentado do excipiente deve ser bem avaliado considerando a possibilidade de desenvolver uma outra forma farmacêutica formas e vias de administração distintas que não requeiram o uso de tal excipiente. Deve ser apresentado um racional durante o desenvolvimento, levando em consideração os riscos e benefícios relativos, bem como testes como possíveis alternativas ao etanol (EMA, 2012; EMA 2014).

2.3 Agência reguladora dos EUA. *Food and Drug Administration* -FDA

Um comitê representado pelo FDA e a associação de produtores de medicamentos isentos de prescrição (*Nonprescription Drug Manufacturers Association*) chegou ao entendimento de que produtos destinados a crianças com até 6 anos não devem conter álcool; para crianças com idade entre 6 e 12 anos, uma quantidade de até 5% é permitida; e, para crianças com mais de 12 anos, foi estabelecido um limite de até 10% de etanol (COMMITTEE ON DRUGS, 1993).

Posteriormente, o FDA estabelece a norma 21 CFR Part. 328, que abre a possibilidade de registros de produtos contendo até 0,5% de álcool para crianças com até 6 anos. Para as demais faixas etárias foram mantidas as restrições anteriores (FDA, 1995). Essa regulamentação tinha como objetivo reduzir a exposição desnecessária ao álcool em pacientes pediátricos, bem como a redução do uso indevido de medicamentos isentos de prescrição para seu teor alcoólico.

Estas decisões foram baseadas nos estudos desenvolvidos pela Academia Americana de Pediatria (AAP, 1984), que publicou um artigo destacando a importância da remoção do álcool de formulações pediátricas, e nos casos em que isso não fosse possível os fabricantes de medicamentos deveriam fornecer informações sobre os riscos daquele medicamento. Foi estipulado que a concentração de álcool no sangue de uma criança não deveria exceder 0,25 g/L ou 25 mg/dL, após a administração de uma dose única. Embora esses números fossem baseados em dados de adultos e, portanto, hipotéticos para crianças, conseguiram persuadir muitos fabricantes a reduzir voluntariamente o teor de álcool em seus produtos.

O FDA (2011) tem se pronunciado com respeito a casos específicos envolvendo medicamentos pediátricos contendo etanol. Neste sentido, por exemplo, foi emitido um alerta para que se evitasse o uso da solução oral Kaletra (lopinavir / ritonavir) em bebês prematuros

até 14 dias ou em bebês a termo com idade inferior a 14 dias, devido a vários casos pós-comercialização de eventos com risco de vida. A solução oral de Kaletra contém 42,4% (v / v) de etanol e 15,3% (p / v) de propilenoglicol, sendo ambos metabolizados pela enzima ADH no fígado. Assim, uma interação farmacocinética teórica entre o etanol e o propilenoglicol pode explicar a toxicidade do Kaletra em recém-nascidos que apresentam atividade reduzida da ADH.

2.4 Agência reguladora da África do Sul. *South African Health Products Regulatory Agency -SAHPRA*

O Guia elaborado pela África do Sul segue basicamente as orientações impostas pelo FDA quanto às concentrações de etanol permitidas em formulações. Para produtos em que sejam necessárias concentrações mais elevadas de álcool (por exemplo, extratos vegetais ou quando a solubilidade ou conservação for um problema), a isenção dos limites de concentração de etanol será considerada individualmente, desde que justificada e sejam submetidas provas de que a dosagem não irá resultar em níveis de álcool no sangue iguais ou superiores a 25 mg/dL

Em todos os casos, o teor alcoólico de uma mistura deve ser indicado de forma proeminente no rótulo da embalagem primária e secundária, bem como na bula. Todos os medicamentos, sejam eles novos ou já registrados devem cumprir com as exigências deste guia.

Esse guia traz ilustrações de como seria o cálculo da concentração de etanol a ser atingida no sangue após a ingestão de determinada quantidade desta substância. A fórmula aplicada é a seguinte: [dose (mg) = concentração plasmática (Cp) x volume de distribuição (Vd)], assumindo-se uma absorção completa (SAHPRA, 2003).

Utilizando a Tabela 5, tem-se um exemplo do cálculo de um volume de 40 mL para uma criança de 6 anos de idade, ingerindo um produto contendo 10% de etanol. O cálculo seria feito da seguinte maneira:

$C_p = 250 \text{ mg/L}$ e $V_d = 0,6/\text{kg} \times 21 \text{ kg}$; assim, a dose = $250 \text{ mg/L} \times 0,6 \text{ l/kg} \times 21 \text{ kg} = 3,150 \text{ mg}$. Considerando a densidade do etanol absoluto 0,789, teríamos $1 \text{ g} = 1,27 \text{ mL}$ e $31,5 \text{ g} = 40 \text{ mL}$; assim, para uma concentração de 10% de etanol o volume permitido seria de 40 mL.

É uma maneira questionável de se calcular a cinética de absorção do etanol, uma vez que faltam bases científicas para o uso deste tipo de extrapolação, considerando as

diferentes rotas de metabolização presentes no organismo de uma criança, comparadas, por exemplo, com as de um indivíduo adulto.

Tabela 5. Volume em mililitros de preparações contendo etanol previsto para produzir uma concentração plasmática de etanol de 25 mg/100 mL (SAHPRA.2003)

IDADE (massa) % etanol (v/v)	2 anos (12 Kg)	4 anos (16 kg)	6 anos (21 kg)	8 anos (27 kg)	19 anos (32 kg)	12 anos (38 kg)
2,5 %	91 ml	122 ml	160 ml	205 ml	243 ml	289 ml
5,0	46	61	80	103	122	144
7,5	30	41	53	68	81	96
10,0	23	30	40	51	61	72
12,5	18	24	32	41	49	58
20,0	11	15	20	26	30	36
25,0	9	12	16	21	24	29

2.5 Agência Federal de Medicamentos e Produtos para a Saúde da Bélgica. *Federal Agency for medicines and Health Products - FAMHP*

Com relação a medicamentos contendo etanol e de uso pediátrico, entre outras medidas, a FAMHP determina que:

- a) É proibido o uso em neonatos e crianças com idade abaixo de 2 anos.
- b) O uso concomitante de vários medicamentos contendo etanol deve ser evitado em qualquer faixa etária.
- c) A posologia de medicamentos que apresentem este solvente deve respeitar período superior a 4 horas entre as administrações, a fim de evitar o acúmulo da substância no organismo; o tempo total de tratamento deve ser o mais curto possível; para crianças com menos de 6 anos o tratamento com mais de uma semana exige uma justificativa para o uso de etanol na formulação.
- d) Pode ocorrer comprometimento das funções psicomotoras quando a concentração de etanol no sangue estiver acima de 12,5 mg/dL, por isso, este valor não pode ser excedido após a administração de uma dose única do medicamento contendo etanol.

e) Recomenda-se um mecanismo de segurança (*childproof closure*) para embalagens de medicamentos de uso infantil que contenham etanol acima de 5%, a fim de se evitar a ingestão acidental de todo o conteúdo.

f) As bulas dos produtos que contenham etanol explicitem claramente o teor de etanol do medicamento.

g) Interações medicamentosas na população pediátrica devem ser levadas em conta. O etanol pode aumentar a absorção e o efeito farmacológico de algumas drogas, como sedativos, e afetar a eliminação de outras induzindo ou inibindo as vias de eliminação dependentes do citocromo P450. Além disso, o etanol na presença de antimicrobianos, como por exemplo metronidazol, pode causar reação tipo dissulfiram, caracterizada por desconforto abdominal, rubor, vômitos e cefaleia. A administração de medicamentos contendo etanol em crianças deve ser submetida à avaliação médica prévia, em particular para verificar a possibilidade de contraindicações e interações (FAMHP, 2010).

2.6 Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos para a Saúde da França. *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé -ANSM*

De acordo com a ANSM, a concentração teórica de álcool no sangue pode ser calculada utilizando a equação farmacocinética clássica que relaciona a quantidade absorvida, a concentração plasmática e o volume de distribuição. Como o cálculo é apenas uma estimativa teórica, assume-se uma absorção total e instantânea do etanol. Normalmente, o cálculo da concentração teórica será sempre maior do que o nível real de álcool no sangue.

$$\text{Valor teórico de álcool no sangue (AT)} = \frac{\text{mL ingerido} \times \text{gradação} \times \text{densidade}}{\text{Vd} \times 100 \times \text{peso (kg)}} \quad \frac{\text{mL ingerido} \times \text{gradação} \times 0,8}{0,7 \times 100 \times \text{peso (kg)}}$$

Obs.: Vd= volume de distribuição; graduação = título alcoólico em %; densidade = densidade do álcool

Enquanto alguns autores historicamente utilizaram volumes de distribuição em torno de 0,5 L/kg em mulheres e 0,6 L/kg em homens, neste documento o volume de distribuição em indivíduos não alcoólatras é de 0,64 L/kg em mulheres e 0,72 L/kg em homens. Há pouca informação na literatura sobre o volume de distribuição em crianças, mas há um relato de intoxicação aguda por etanol em uma criança de sete meses de idade, onde foi assumido um volume de distribuição de 0,75 L/kg (CHIKWAVA, 2004).

O documento francês traz uma avaliação de risco baseada nos produtos destinados ao público infantil de venda livre, ou seja, medicamentos que podem ser vendidos sem prescrição (PRESCRIRE, 2008). Para estes produtos cuja concentração alcoólica pode chegar

até a 5%, são apresentados cálculos das quantidades em mililitros que resultam, respectivamente, em uma concentração alcoólica teórica (AT) de 0,125; 0,25; 0,50 e 1 g/L. A quantidade ingerida é calculada utilizando a fórmula seguinte.

$$\text{mL ingerido} = \frac{\text{AT} \times 0,7 \times 100 \times \text{peso (kg)}}{\text{gradação} \times 0,8}$$

Tabela 6 – Cálculos teóricos das quantidades ingeridas em mililitros de soluções a 5% de etanol, que resultam em uma concentração alcoólica teórica (AT) de 0,125; 0,25; 0,50 e 1 g/L

Idade e peso AT: Quantid. (mL); massa etanol (g)	Neonato	< 6 meses	<18 meses	4 anos	6 anos	8 anos
	2,5 kg	5 kg	10 kg	15kg	20kg	25kg
12,5 mg/dL	5,5 mL	10,9 mL	21,9 mL	32,8 mL	43,8 mL	54,7 mL
	0,220 g	0,436 g	0,876 g	1,3 g	1,7 g	2,2 g
25 mg/dL	10,9 mL	21,9 mL	43,8 mL	65,6 mL	87,5 mL	109,4 mL
	0,436 g	0,876 g	1,7 g	2,6 g	3,5 g	4,4 g
50 mg/dL	21,9 mL	43,8 mL	87,5 mL	131,3 mL	175,0 mL	218,8 mL
	0,876 g	1,7 g	3,5 g	5,3 g	7 g	8,8 g
100 mg/dL	43,8 mL	87,5 mL	175,0 mL	262,5 mL	350,0 mL	437,5 mL
	1,7 g	3,5 g	7 g	10,5 g	14 g	17,5 g

Os resultados acima indicam que:

a) Somente uma criança de baixo peso (menos de 5 kg) provavelmente atingirá um nível sérico de álcool de 12,5 mg/dL, para uma pequena quantidade ingerida (menos de 10 mL).

b) Menos de 30 mL podem induzir a um nível sérico de álcool de 25 mg/dL em crianças com menos de 7 kg e 50 mg/dL em crianças com menos de 3,5 kg.

c) Se por um erro terapêutico fosse administrado 30 mL ao invés da dosagem de 10 mL de um xarope com 5% de etanol, por exemplo, isto faria com que fosse atingida uma concentração teórica de álcool no sangue de 34,2 mg/dL para uma criança de 5 kg (concentração teórica de álcool no sangue <12,5 mg/dL).

d) Somente a ingestão acidental de uma quantidade maior que 50 mL provavelmente resultaria em uma concentração de álcool no sangue maior que 50 mg/dL em crianças acima de 6 kg, e quantidades próximas a 50 mL seriam necessárias para atingir 100 mg/dL em um recém-nascido de baixo peso. A ingestão acidental que não seja erro terapêutico é pouco provável nas idades usualmente correspondentes a esses pesos.

O documento da ANSM traz diversas outras simulações de cálculos ligados a cinética do etanol que levam a conclusão de que o etanol não deve ser incluído em medicamentos destinados a crianças, a menos que seja estritamente necessário. Se usado o

etanol for usado em medicamentos pediátricos, a quantidade não deve ser superior a 5% nem levar a uma concentração sérica de etanol superior a 12,5 mg/dL. Além disso, o volume total de etanol no medicamento deve ser ajustado de acordo a dose potencialmente letal, que é de 3 g/kg. Ou seja, se o conteúdo total do frasco for acidentalmente ingerido, este limite não pode ser atingido.

Alguns cuidados na administração são recomendados, como por exemplo, a prescrição com avaliação médica, intervalo de pelo menos 4 horas na posologia, período de tratamento limitado a 5 dias. Informações claras sobre administração concomitante com outros medicamentos que contenham etanol, contraindicações e interações devem estar presentes na bula do medicamento. Um mecanismo de segurança na embalagem é obrigatório em medicamentos com concentrações superiores a 5 % de etanol (ANSM, 2006).

2.7 Considerações sobre o levantamento da experiência internacional

Em geral as agências reguladoras ao redor do mundo se preocupam com o uso indiscriminado de etanol como excipiente em formulações pediátricas, mostrando que elas têm em conta o risco na aplicação desta substância em medicamentos para crianças. Também recomendam fortemente sua substituição por outro excipiente, a não ser que haja uma boa justificativa por trás para seu uso na formulação. Tal justificativa somente é possível por meio de dados concretos obtidos durante o desenvolvimento do produto.

Os limites aceitos variam de país para país, mas, dentre os guias consultados, os valores teóricos de álcool a serem atingidos no sangue de quem utiliza tais medicamentos contendo etanol, estão entre 1 mg/dL e 25 mg/dL, dependendo do país. Apesar destes valores serem estipulados com base em modelos matemáticos teóricos, não se pode dizer que são precisos na garantia da segurança do paciente pediátrico, principalmente para aqueles com idade inferior a 6 anos.

A qualidade da informação no rótulo e bula do medicamento a respeito da quantidade de etanol presente na formulação e do risco associado a este excipiente, também é um fator preponderante na maior parte dos documentos produzidos pelas agências reguladoras internacionais. Há uma preocupação em orientar os consumidores e profissionais de saúde com o intuito de se evitar a ingestão de quantidades que possam produzir algum tipo de efeito tóxico no organismo.

Se faz necessária uma discussão voltada para a possível aplicação de alguns dos entendimentos acima aos medicamentos registrados no Brasil, por exemplo, a melhoria da

informação constante no material de rotulagem e bula, bem como o estabelecimento de limites claros de etanol que poderiam ser admitidos no momento do registro de medicamentos líquidos orais de uso pediátrico. Isto faz parte do relatório parcial de análise de impacto regulatório.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Oferecer bases técnicas e científicas de forma a subsidiar a elaboração de norma que regulamente os limites para o uso de etanol para o registro de medicamentos no Brasil, na forma líquida e de uso pediátrico.

3.2 Objetivos específicos

Traçar um perfil quali e quantitativo dos medicamentos registrados até dezembro de 2018 na Anvisa que contenham etanol em suas formulações líquidas.

Apresentar, por meio de um relatório parcial, os passos iniciais de Análise de Impacto Regulatório (AIR), a fim de se corroborar para a elaboração de norma que regulamente o registro de medicamentos líquidos de uso pediátrico que contenham etanol em suas formulações.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste trabalho efetuou-se uma revisão bibliográfica das discussões provenientes de artigos científicos publicados em revistas indexadas ou não, apresentações em congresso, guias e regulamentos internacionais acerca da segurança no emprego de etanol como excipiente em medicamentos líquidos de uso pediátrico. Foram feitas buscas nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, Scielo e no Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

4.1 Levantamento na literatura

Para o levantamento da literatura científica foram utilizadas algumas combinações de palavras chave como: *ethanol, excipient, alcohol, pediatric, children, formulation, preparation, medicines, toxicity*, EMA, FDA, WHO, oral, *liquid*, e correspondentes em português. A busca por dados de segurança do etanol em formulações pediátricas se deu no período de janeiro de 2013 a maio de 2019.

Os sites das principais agências reguladoras internacionais também foram consultados, as quais são: Agência Europeia de Medicamentos, *European Medicines Agency* – EMA; Agência Reguladora Norte Americana, *Food and Drug Administration* (FDA); Organização Mundial de Saúde (OMS); Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos para a Saúde da França, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM); Agência Federal de Medicamentos e Produtos para a Saúde da Bélgica. *Federal Agency for Medicines and Health Products* (FAMHP) e Agência reguladora da África do Sul, *South African Health Products Regulatory Agency* (SAHPRA). O acesso aos guias e documentos destas agências foi facilitado mediante o acesso via ferramenta de pesquisa do Google.

4.2 Levantamento de registros de medicamentos

Foi feito um levantamento de todos os medicamentos na forma líquida, registrados e publicados em Diário Oficial da União, tendo como base a lista de registro de medicamentos de referência de uso oral na forma de elixir, solução, xarope e suspensão oral, presentes no Portal da Anvisa <http://portal.anvisa.gov.br>, na ferramenta de busca de medicamentos regularizados: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos>. Foram também utilizados os respectivos registros de medicamentos genéricos e similares publicados em Diário Oficial da União.

Para os medicamentos fitoterápicos foram utilizados os termos tintura, xarope, elixir e solução oral a fim de representar as possibilidades de formas farmacêuticas registradas. Em alguns casos, além do etanol estar presente na forma de excipiente este poderia ser encontrado com a função de agente extrator, quando não foi possível encontrar a quantidade de etanol presente no princípio ativo, ou seja, no tipo de extrato, foi realizado um cálculo estimado da quantidade de etanol, considerando o tipo de extrato, se fluido, a quantidade de etanol e água (1:1) seria a de 50%; mole, seria 30% e seco, 5 %, conforme definição farmacotécnica (BRASIL, 2010b).

Verificou-se quais destes produtos de forma líquida possuem etanol em sua formulação e por meio da avaliação das informações da bula do medicamento. Quando a bula apresentar apenas dados qualitativos e não for possível saber a quantidade de etanol na formulação, então recorreremos ao Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária, para avaliação quantitativa da presença deste excipiente nas formulações registradas.

Foi realizado um levantamento das bulas que atendiam ou não a disposição legal de se explicitar a quantidade de álcool presente na formulação para medicamentos que possuem etanol como solvente. As bulas dos medicamentos foram consultadas na ferramenta pública de busca de medicamentos regularizados: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos> e no bulário eletrônico localizado no endereço: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp.

4.3 Análise de Impacto Regulatório (AIR)

A reunião dos dados acima verificados foi organizada de forma a atender a etapa inicial de Análise do Impacto Regulatório (AIR), que está incluída na atual sistemática adotada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária como diretriz para melhoria da qualidade regulatória.

O relatório de AIR resultante deste trabalho foi um relatório parcial, uma vez que o processo de AIR completo envolve várias etapas, diversos atores e participação social ampla, com o recebimento de críticas, sugestões e contribuições de agentes diretamente interessados e do público em geral (ANVISA, 2019).

Segue-se um fluxo regulatório com abertura de um processo administrativo iniciado no Sistema Eletrônico de Informações (SEI). Este tipo de interação com agentes externos à Anvisa deverá ser objeto de ação futura desta agência no enfrentamento do problema regulatório identificado por meio de uma AIR completa (FIGURA 2) mais o restante do ciclo regulatório (FIGURA 3).

Figura 2- Processo de análise de impacto regulatório



Fonte: BRASIL (2018)

Figura 3- Ciclo Regulatório



Fonte: BRASIL (2018)

Neste contexto, a fim de reduzir as chances de adoção de uma solução regulatória equivocada será realizado um relatório parcial de AIR contemplando a definição do problema regulatório, identificação dos atores afetados pelo problema, identificação da base legal para atuação do órgão, definição dos objetivos desejados e mapeamento das alternativas de ação com experiências internacionais para o tratamento do problema regulatório.

A identificação do problema deve ser precedida pela contextualização do problema regulatório, ou seja, se dará com a discussão da situação-problema e seu contexto

histórico. Depois que o problema principal for definido, serão descritas as principais consequências relativas ao problema, por exemplo a morbidade ligada à ingestão de etanol em medicamentos pediátricos.

Na identificação da causa raiz se dará pelo método dos porquês (BEHR,2008), que consiste em responder às seguintes questões: Qual o problema? Quais são os agentes envolvidos com o problema? Quando ocorre o problema, com qual frequência? Onde ocorre o problema? Por que ocorre o problema? Como ocorre o problema? Qual a Magnitude do problema?

Portanto, conforme orientação da Anvisa (BRASIL, 2018b), o relatório de AIR parcial será composto por: a) sumário executivo objetivo, conciso, utilizando linguagem simples e acessível ao público em geral; b) identificação do problema regulatório que se pretende solucionar, apresentando suas causas, consequências e extensão; c) identificação dos agentes ou grupos afetados pelo problema regulatório; d) identificação da base legal que ampara a ação no tema tratado; e) definição dos objetivos que se pretende alcançar; f) mapeamento da experiência internacional no tratamento do problema regulatório sob análise.

4.4 Aspectos éticos

Vale salientar que submissão à comissão de ética não se aplica a esse tipo de pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Levantamento de registro de medicamentos

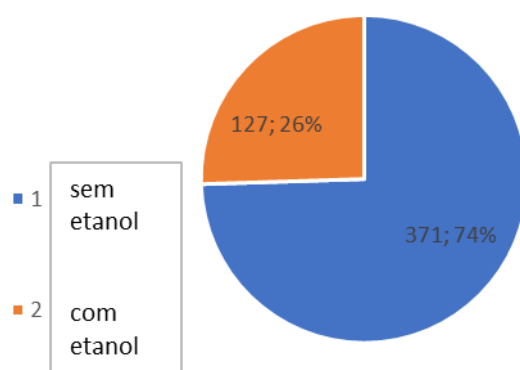
O levantamento feito para identificação de medicamentos pediátricos líquidos, contendo etanol em sua formulação abrange os de referências, genéricos, similares e fitoterápicos. Para fins deste trabalho chamaremos de medicamentos sintéticos os medicamentos de referência e suas respectivas cópias (genéricos e similares).

Os medicamentos de referência são aqueles produtos inovadores, registrados e comercializados no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto à Anvisa, por ocasião do registro. O *status* de referência é conferido a um produto que ingressa na Lista de Medicamentos de Referência e se torna parâmetro de eficácia terapêutica, segurança e qualidade para o registro de genéricos e similares (BRASIL,1999), ou seja, para servirem como comparadores e gerarem as cópias destes medicamentos.

O fitoterápico é o produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal (BRASIL, 2014).

Considerando as categorias acima mencionadas, ou seja, medicamentos de referência, genéricos e similares, ou medicamentos sintéticos, como também podem ser denominados, foram observados um total 498 registros de medicamentos na forma líquida oral de uso pediátrico. Deste total, 127 (26%) apresentavam etanol em alguma concentração, conforme ilustra a Gráfico 1. Entre os medicamentos contendo etanol, 114 eram classificados como similares e genéricos, e outros 13, medicamentos de referência.

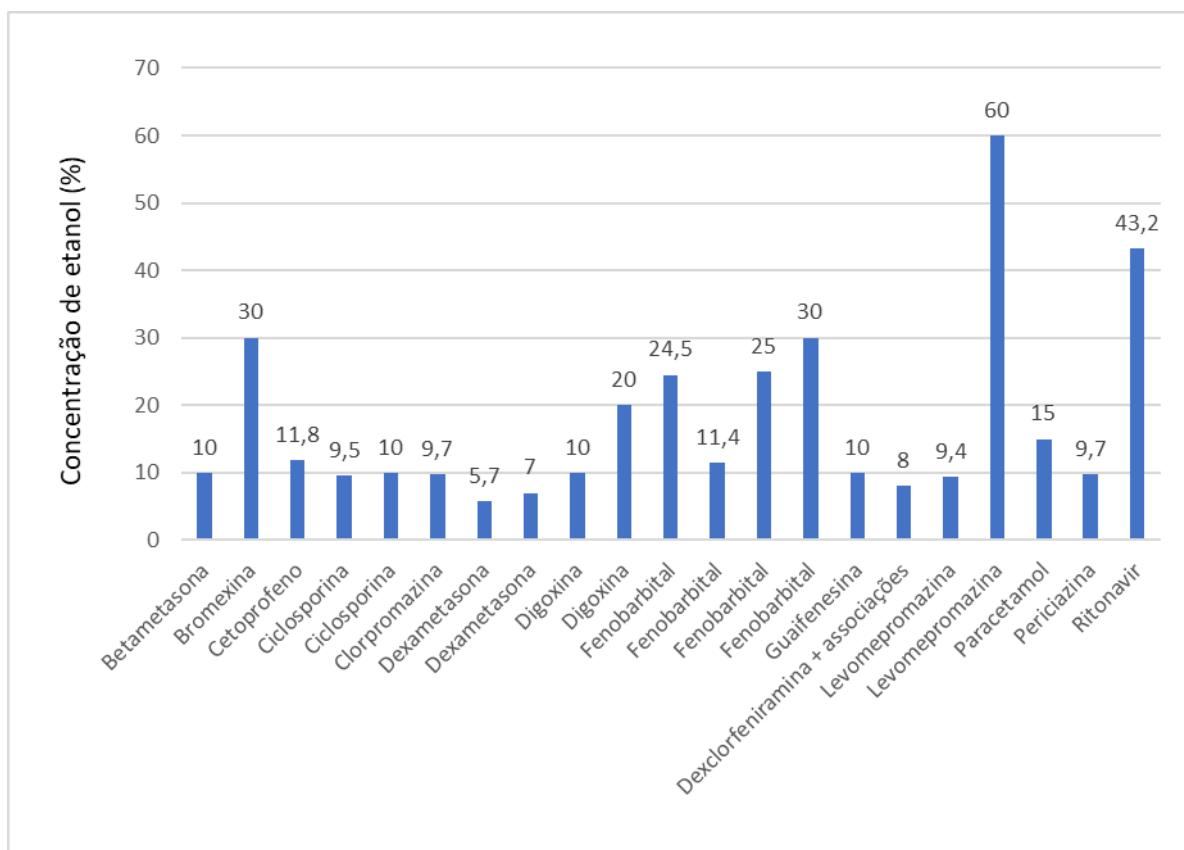
Gráfico 1. Medicamentos sintéticos de uso pediátrico registrados



Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> e bula dos medicamentos

A maior concentração de etanol encontrada foi em um medicamento genérico a base de levomepromazina, com uma concentração de 60% do álcool (GRÁFICO 2). A apresentação comercial deste produto é de 20 mL e sua administração é em gotas.

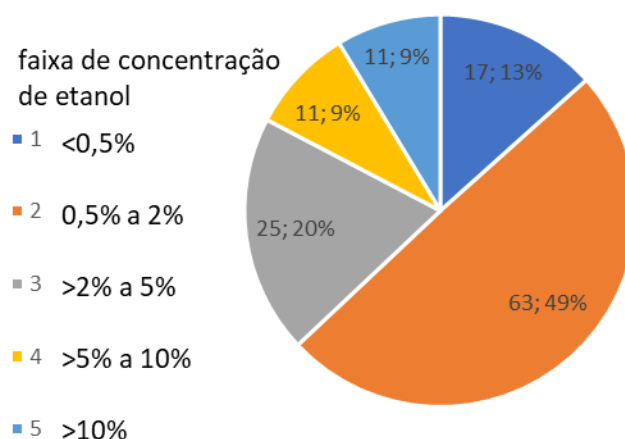
Gráfico 2. Os 20 registros de medicamentos sintéticos líquidos orais pediátricos com maiores concentrações de etanol



Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> e bula dos medicamentos

A maior parte dos registros (62%) apresenta concentrações relativamente baixas, ou seja, possuem menos de 2% de etanol (GRÁFICO 3).

Gráfico 3. Conteúdo de etanol nos 127 registros de medicamentos líquidos de uso pediátrico



Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> e bula dos medicamentos

5.1.1 Medicamentos de referência

A Tabela 7 traz os 13 medicamentos de referência que contém etanol em sua formulação e o número de cópias envolvidas que foram desenvolvidas com e sem o emprego do etanol.

Tabela 7 – Medicamentos de referência no Brasil, na forma líquida, orais, pediátricos, contendo etanol e dados sobre respectivas cópias (genérico ou similar)

Insumo Farmacêutico Ativo	Classe terapêutica	Etanol (%) na referência	Etanol (%) em cópias	Cópias com etanol	Cópias sem etanol	Vol. frasco (mL)
1. Betametasona	Glicocorticoide	0,4	3; 10	2	-	120
2. Ciclosporina	Imunossupressor	9,5	10	1	-	50
3. Clorpromazina (Cloridrato)		9,7	-	0	1	20
4. Dexametasona	Glicocorticoide	5,7	0,1; 3,64; 4 [#] ; 4,75; 5* 7	12	1	120
5. Dexclorfeniramina (Maleato)	Antialérgico	5	1; 4; 5	3	4	120
6. Digoxina	Glicosídeo cardíaco	10	20	1	-	60
7. Fenobarbital	Anticonvulsivante	24,5	11,4; 25; 30 ^s	4	-	20
8. Levomepromazina (Cloridrato)	Antipsicótico	9,4	60	1	-	20
9. Nistatina	Antimicótico	0,6	0,62; 0,75; 1*; 3,3	8	1	50
10. Oxibutina (Cloridrato)	Antiespasmódico urinário	0,4	-	0	1	120
11. Periciazina	Antipsicótico	9,7	-	0	-	20
12. Ritonavir	Antirretroviral	43,2	-	0	-	240
13. Sulfametoxazol + Trimetoprima 80+16 mg/mL	Antibacteriano	0,29	1,5	1	-	100
Total				33		

*5 registros com esta concentração; #3 registros com esta concentração; ^s2 registros com esta concentração
 Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>, bula dos medicamentos e Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária

É reconhecido que o medicamento de referência acaba sendo parâmetro para o desenvolvimento de formulações e que, portanto, devem ser empregadas técnicas que garantam as melhores condições sensoriais e de estabilidade, porém, o cuidado com o emprego do etanol deve ser observado, principalmente quando o medicamento é de uso pediátrico. A possibilidade de substituição deste excipiente fica evidente quando se compara as formulações destes medicamentos de referência com outras que não possuem etanol.

Os medicamentos inovadores, normalmente, são os de registros mais antigos, ou seja, os primeiros a serem aprovados e comercializados no país, por conta disso, em alguns casos, com os avanços tecnológicos na área de desenvolvimento de formulações, os registros de medicamentos genéricos e similares, acabam gerando cópias destes medicamentos substituindo o etanol por outros excipientes de mesma função na formulação.

Por outro lado, há situações em que as cópias não só apresentam etanol em suas formulações, semelhantemente ao medicamento de referência, como as concentrações de etanol encontradas são superiores às das encontradas no medicamento de referência. Isto não significa dizer que a substituição ou diminuição da quantidade de etanol não seja possível, pode ser que apenas não foram procuradas alternativas ao etanol ou que simplesmente o desenvolvedor buscou manter a formulação da cópia o mais próximo possível do medicamento de referência.

O medicamento de referência que chama bastante a atenção nesta tabela 7 é o ritonavir, pela alta concentração de etanol presente na formulação, com 43,2% de etanol em um frasco de 240 mL. Conforme já foi discutido anteriormente no item 4.1.3, um produto semelhante também foi registrado nos EUA e já foi alvo de uma alerta do FDA, com fortes recomendações aplicadas à administração em crianças. A bula deste medicamento aprovada nos Estados Unidos, bem como no Brasil, traz alerta com respeito ao uso em crianças, ressaltando que é contraindicado para recém-nascidos devido aos riscos potenciais à saúde do neonato (FDA 2011).

A toxicidade em recém-nascidos prematuros é informada na bula do medicamento (ABBVIE, 2018). Há informação de que uma dose segura e eficaz de ritonavir solução oral na população de recém-nascidos prematuros não foi estabelecida; que este medicamento contém o excipiente álcool (43,2% v/v) e propilenoglicol (26,57% p/v; que não deve ser utilizado por recém-nascidos prematuros no período imediato ao pós-natal devido à possibilidade de toxicidade; que o álcool inibe competitivamente o metabolismo do propilenoglicol podendo levar a concentrações elevadas de propilenoglicol quando administrado concomitantemente; que deve-se levar em consideração a quantidade total de álcool, que são administrados em crianças, a fim de evitar a toxicidade com estes excipientes.

Estes medicamentos registrados no Brasil podem, em alguns casos, serem produzidos no exterior, mas o fato é que várias preparações líquidas comercializadas no exterior também apresentam etanol em suas formulações. A tabela 8 pode demonstrar isso, trazendo alguns exemplos.

O terceiro medicamento com maior concentração de etanol na formulação é o fenobarbital, neste caso o medicamento de referência, as cópias e os medicamentos registrados no exterior apresentam altas concentrações de etanol, que variam entre 11,4 a 30%. Apesar de não haver registro deste tipo de medicamento sem etanol, há na literatura científica corrente, um exemplo de formulação desenvolvida sem este excipiente: uma solução oral de fenobarbital totalmente isenta de etanol. Isto foi possível utilizando-se uma

combinação de três cossolventes (glicerina, propilenoglicol e água), além disso, também foi utilizado um sistema tampão capaz de manter o pH entre 3,3-3,8. Para confirmar o sucesso deste experimento, estudos de estabilidade acelerados demonstraram que as formulações poderiam fixar prazos de validade maiores que dois anos (JELVEGHARI, 2008).

Em alguns casos o uso crônico de medicamentos contendo etanol pode ser comprometedor quando administrado a crianças, por exemplo, temos um medicamento usado na prevenção da rejeição de transplantes, a ciclosporina, em cuja bula há um alerta de que o conteúdo de álcool etílico deve ser levado em consideração quando a ciclosporina for administrada a crianças (GERMED, 2014).

Tabela 8. Exemplos de soluções orais encontradas fora do Brasil contendo etanol

Insumo Farmacêutico Ativo	Classe terapêutica	Quantidade de etanol (%)
1. Ritonavir + lopinavir	Antirretroviral	42,4
2. Fenobarbital	Anticonvulsivante	20; 23
3. Teofilina	Broncodilatador	20,0
4. Dexametasona	Glicocorticoide	12,5
5. Ciclosporina A	Imunossupressor	11,9; 12,5
6. Furosemida	Diurético	11,5
7. Diazepam	Ansiolítico	10
8. Digoxina	Glicosídeo cardíaco	10
9. Maleato de clorfeniramina	Antialérgico	7,0
10. Sirolimus	Imunossupressor	1,5 -2,5

Fonte: PIFFERI, 1999; WEATHERMON, 1999; SCHLATTER, 2000; STRICKLEY, 2004; JONES, 2008; FDA, 2011;

Os riscos de reações adversas devido a interação do insumo farmacêutico ativo (IFA) com o etanol devem também ser considerados. Dos medicamentos de referência listados na tabela 7, alguns apesar de terem sofrido toda uma avaliação de estudos de segurança, inclusive clínicos, as formulações contendo etanol são carentes de racionalidade se considerados os potenciais danos à saúde devido a interação com o etanol, descritos na própria bula do medicamento e na literatura científica. Por exemplo, citamos os seguintes casos:

a) Betametasona: os efeitos combinados de anti-inflamatórios não hormonais ou álcool com glicocorticoides podem resultar em maior ocorrência ou aumento da gravidade da ulceração gastrintestinal. (COSMED, 2015).

b) Clorpromazina: neste caso o uso concomitante com álcool é contraindicado, pois os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o

uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição (SANOFI, 2018b).

c) Dexametasona: irritação do trato gastrointestinal são possíveis de acontecer quando o medicamento é ingerido de forma concomitante com etanol (CONSILIENT, 2017).

d) Dexclorfeniramina: o uso de anti-histamínicos com álcool e medicamentos para depressão, podem potencializar os efeitos sedativos (COSMED, 2018b).

e) Fenobarbital: - O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC). Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool (SANOFI, 2018c).

f) Levomepromazina: o uso concomitante com álcool é contraindicado. Os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas (SANOFI, 2013).

g) Oxibutinina: a administração de sedativos e de bebidas alcoólicas pode aumentar a sonolência causada pelo produto (ASPEN, 2013).

h) Periciazina: a ingestão concomitante com etanol é contraindicada, devido ao aumento dos efeitos sedativos dos neurolépticos. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Deve-se evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição. As altas doses causam depressão do sistema nervoso central, apresentando como letargia, disartria, ataxia, estupor, redução da consciência em coma, convulsões; midríase; sintomas cardiovasculares (relacionados ao risco de prolongamento do intervalo QT), como hipotensão, taquicardia ventricular e arritmia; depressão respiratória; hipotermia. Estes efeitos podem ser potenciados por outros medicamentos ou pelo álcool (SANOFI, 2018d).

i) Cloridrato de Clobutinol associado com Succinato de Doxilamina: desconhecem-se interações específicas do clobutinol; contudo, substâncias que também agem no sistema nervoso central, como, por exemplo, o álcool pode apresentar interação. O uso concomitante de álcool, assim como tranquilizantes e depressores do sistema nervoso central, pode aumentar o efeito sedativo da doxilamina (UNIÃO, 2014).

5.1.2 Medicamentos genéricos e similares

Além dos medicamentos genéricos e similares citados na tabela 7, há aqueles que contém etanol em suas formulações apesar do medicamento de referência não o conter. Estes estão discriminados na tabela 9 e certamente serão alvo de discussão neste trabalho, pois

invariavelmente estão acrescentando um fator de risco ou menos de incerteza quanto aos efeitos deletérios potenciais em pacientes pediátricos, por conta do etanol.

Tabela 9 – Medicamentos genéricos e similares no Brasil, na forma líquida, orais, pediátricos, contendo etanol, cujos medicamentos de referência não apresentam etanol em suas formulações

Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)	Classe terapêutica	Número de registros de com etanol	Concentrações de etanol (%) encontradas	Volume frasco [£] (mL)
1. Acebrofilina	Expectorante	2	1 ^{\$}	120
2. Acetilcisteína	Expectorante	3	1 ^{\$} ; 3	120
3. Albendazol	Anti-helmínticos, antiparasitários	3	1; 5 ^{\$}	10
4. Ambroxol ⁽¹⁾	Expectorante	8	1; 0,08; 0,4 ^{\$} ; 0,8; 5; 1; 1,2	120
5. Bromexina ⁽¹⁾	Expectorante	2	1,5; 30	120
6. Bromoprida	Antiemético	3	1; 0,8 ^{\$}	20
7. Carbocisteína 20 mg/mL e 50 mg/mL	Expectorante	12	0,7 ^{\$} ; 0,75 ^{\$} ; 0,8 ^{\$} ; 0,87 ^{\$} ; 1 ^{\$} ; 2,5 ^{\$}	100
8. Cetoprofeno	Anti-inflamatório	2	1; 11,8	150
9. Cetotifeno ⁽²⁾	Antiasmático	2	1,6 ^{\$}	120
10. Dipirona Sódica Monohidratada	Analgésico, antipirético	4	0,2; 0,25; 0,7; 1,25;	100
11. Dropropizina	Antitussígeno	2	2; 1,6	120
12. Escopolamina (Butilbrometo)	Analgésico, antiespasmódico	2	1; 2	20
13. Guaifenesina	Expectorante	1	10	150
14. Haloperidol	Neuroléptico	1	0,4	30
15. Lamivudina	Antirretroviral	1	0,68	240
16. Loratadina	Anti-histamínico	2	0,4; 1,2	100
17. Mebendazol	Antiparasitário	7	0,5 ^{\$} ; 0,66; 1 ^{\$} ; 2 ^{\$} ;	30
18. Nimesulida	Anti-inflamatório	5	0,45; 0,6; 1,6 ^{\$} ; 3	15
19. Paracetamol	Analgésico, antipirético	3	0,8; 2,2; 15	15
20. Salbutamol (Sulfato)	Broncodilatador	1	0,1	120
21. Terbutalina (sulfato)	Broncodilatador	1	1	100
22. Dexclorfeniramina ⁽³⁾ + Betametasona	Antialérgico	3	0,02; 0,65; 5	120
23. Dexclorfeniramina ⁽³⁾ + pseudoefedrina ⁽⁴⁾ + guaifenesina	Antialérgico	2	8; 0,4	120
24. Dimenidrinato + Piridoxina ⁽¹⁾	Antiemético, antivertiginoso	1	4,1	30
25. Loratadina + Sulfato de Pseudoefedrina	Antialérgico	2	0,5 ^{\$}	60
26. Sulfametoxazol + Trimetoprima 40 + 8 mg/mL	Antibacteriano	6	0,4 ^{\$} ; 0,5; 1; 1,2; 1,5	100
total		81		

*5 registros com esta concentração; #3 registros com esta concentração; \$2 registros com esta concentração
[£] frasco do medicamento de referência.

Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>, bula dos medicamentos e Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária

(1) Cloridrato; (2) Fumarato; (3) Maleato; (4) Sulfato

A partir do momento em que o medicamento de referência não contém etanol em sua formulação, abre-se um leque de discussão para responder se realmente o uso de etanol é necessário, se é seguro e se não poderia ser substituído por outro excipiente de mesma função. As concentrações encontradas são relativamente baixas na maior parte dos casos, ou seja, inferiores a 2%, porém verificou-se, por exemplo, um xarope de guaifenesina com 10%, dois registros de paracetamol gotas contendo 15% de etanol, uma solução de dropropizina contendo 25% e um xarope de cloridrato de bromexina com a concentração de 30% de álcool.

O emprego destas concentrações altas de etanol é difícil de ser justificada, devido ao fato de que o próprio medicamento de referência não contém etanol na formulação e por serem, normalmente, substâncias solúveis em água, o que nos leva a crer que o etanol não está sendo empregado com a função de solubilizante, mas sim como conservante. Na maior parte dos casos, existe a possibilidade de substituir o etanol por outros excipientes menos tóxicos e com a mesma função.

O sorbitol é um exemplo de veículo empregado em formulações líquidas orais que pode substituir o etanol na ajuda da solubilização de substância com solubilidade limitada em água. Porém, se a dose for maior que 140mg/kg/dia podem aparecer alguns sintomas como desconforto abdominal e diarreia (EMA, 2016). Outros agentes solubilizantes, como glicerina e polietilenoglicol, também podem ser empregados na solubilização de insumos farmacêuticos ativos (MALDONADO, 2011).

5.1.3 Reações adversas devido a interação entre o etanol e o insumo farmacêutico ativo

Os riscos de reações adversas devido a interação com o etanol devem também ser considerados. Dos medicamentos genéricos listados na tabela 9, grande parte está relacionada com potenciais danos à saúde devido a interação com o etanol, conforme informações descritas abaixo.

a) Bromoprida: pode haver potencialização dos efeitos sedativos quando se administra bromoprida junto com álcool. Portanto, evite ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento com DIGESAN (SANOFI, 2014).

b) Cetoprofeno: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática (SANOFI, 2016).

c) Cetotifeno: pode potencializar os efeitos de depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), anti-histamínicos e álcool (VAELANT, 2014).

d) Dipirona sódica: deve-se ter precaução com pacientes que apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona, como por exemplo,

pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada (SANOFI, 2018).

e) Dropropizina: álcool e depressores do SNC podem potencializar efeitos colaterais como hipotensão ortostática e sonolência (ABBOTT, 2015).

f) Haloperidol: pode aumentar a depressão do Sistema Nervoso Central quando associado com etanol (JANSSEN, 2018b).

g) Nimesulida: a administração concomitante com drogas hepatotóxicas conhecidas e abuso de álcool, devem ser evitados durante o tratamento com nimesulida, uma vez que podem aumentar o risco de reações hepáticas (ACHÉ, 2016).

h) Oxcarbazepina: Deve-se ter cuidado ao se fazer uso de álcool em combinação ao tratamento com Trileptal[®], pois pode ocasionar um efeito sedativo aditivo (NOVARTIS, 2017).

i) Paracetamol: Usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doenças hepáticas caso seja ingerida uma dose maior que a dose recomendada (superdose) de TYLENOL[®] Gotas embora relatos deste evento sejam raros. Os relatos geralmente envolvem casos de alcoolistas crônicos graves e as doses de paracetamol mais frequentemente foram maiores do que as doses recomendadas, envolvendo superdose substancial. Os profissionais de saúde devem alertar todos os seus pacientes, inclusive aqueles que regularmente consomem grandes quantidades de álcool a não excederem as doses recomendadas de paracetamol. O álcool (etanol) tanto induz quanto inibe competitivamente a CYP2E1, resultando em indução e inibição simultânea quando o álcool está presente. Atividade catalítica mais elevada apenas é observada uma vez que o etanol é eliminado do organismo, de modo que a ativação do paracetamol em seu intermediário tóxico geralmente é limitada pelo álcool (JANSSEN, 2018).

j) Maleato de Dexclorfeniramina + Betametasona: Os efeitos combinados de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais ou álcool com glicocorticoides podem resultar em aumento da ocorrência ou da gravidade de ulceração gastrintestinal. O uso concomitante de anti-histamínicos e álcool, antidepressivos tricíclicos, barbitúricos e outros depressores do Sistema Nervoso Central pode potencializar o efeito sedativo da dexclorfeniramina (COSMED, 2018).

k) Dimenidrinato + Cloridrato de Piridoxina: Recomenda-se não utilizar o produto quando da ingestão de álcool, sedativos e tranquilizantes, pois o dimenidrinato pode potencializar os efeitos neurológicos dessas substâncias (TAKEDA, 2016).

l) Sulfametoxazol + Trimetoprima: capaz de interagir com o álcool e produzir reações semelhantes ao dissulfiram, esta interação também é conhecida como efeito dissulfiram ou reação antabuse, ou seja, interfere no metabolismo do álcool por meio da inibição irreversível da enzima acetaldeído desidrogenase, levando ao aumento do metabólito acetaldeído no organismo, o que leva ao aparecimento de sintomas como rubefação, cefaleia, náuseas, vômitos e taquicardia (DONARELLI,2004).

5.1.4 Considerações sobre registro de cópias contendo etanol

Conforme a soma de registros da 3ª coluna da tabela 9, há 81 registros de medicamentos de cópias na condição acima, ou seja, os medicamentos de referência não contêm etanol, porém as suas cópias possuem etanol em suas formulações. Os registros destas cópias deveriam ser revistos, uma vez que não se justifica, mesmo que em baixas dosagens a aplicação de etanol, devido aos riscos de toxicidade em pacientes pediátricos.

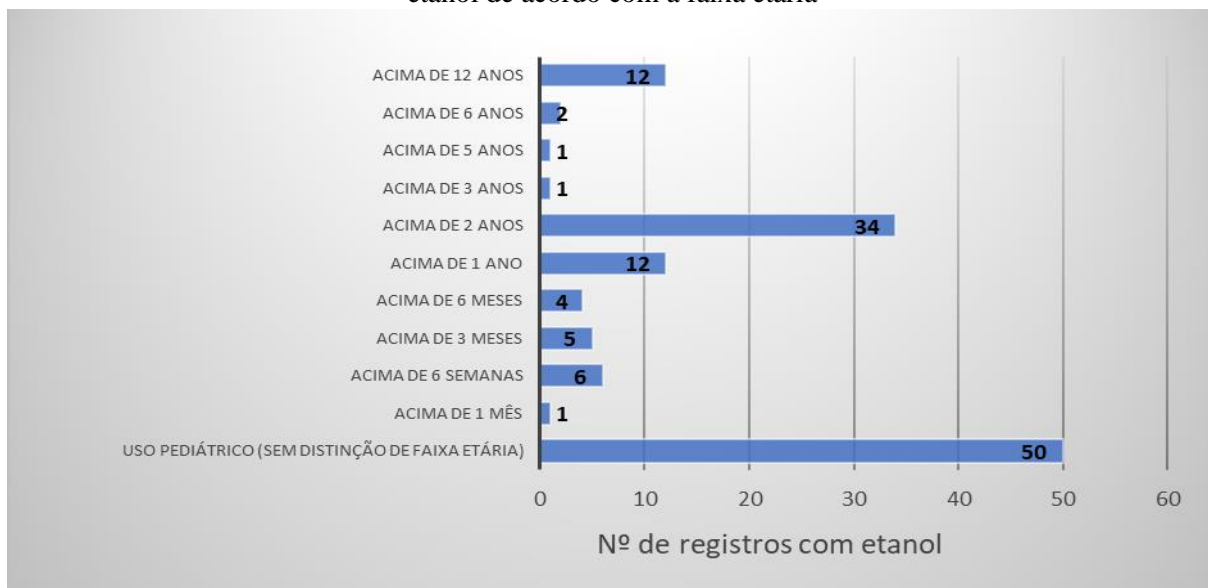
Nos casos em que altas concentrações estão sendo empregadas, de uso crônico e quando houver risco de interações entre o medicamento e o etanol com aumento de danos à saúde, deveria ser realizada a suspensão imediata de comercialização até que mais dados de segurança sejam apresentados pelos fabricantes ou a alteração na fórmula com a retirada ou substituição do etanol.

5.1.5 Distribuição dos registros de sintéticos contendo etanol de acordo com a faixa etária

A distribuição dos registros de medicamentos sintéticos líquidos orais pediátricos contendo etanol pode ser visualizada de acordo com a faixa etária na Gráfico 4.

A maior parte dos registros de medicamentos sintéticos (89%) contendo etanol é direcionada a pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade, o que é preocupante, pois nesta faixa etária as condições de desenvolvimento ainda não são adequadas para metabolização do etanol.

Gráfico 4 – Distribuição dos registros de medicamentos sintéticos líquidos orais pediátricos contendo etanol de acordo com a faixa etária



Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> e bula dos medicamentos

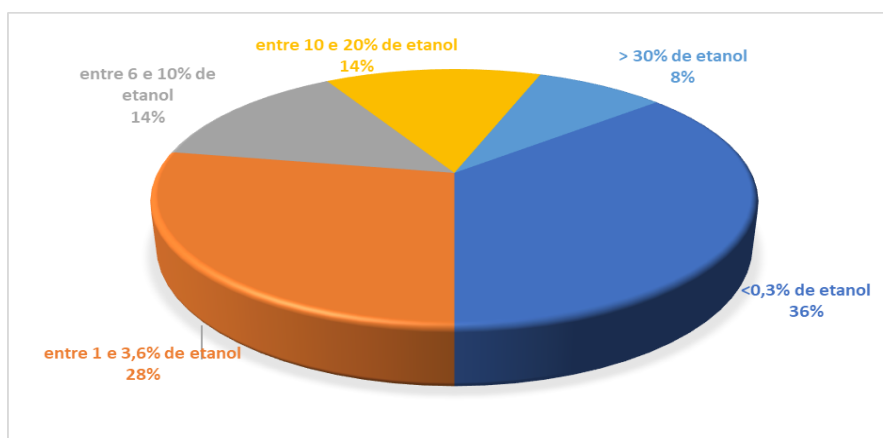
5.1.6 Fitoterápicos

A quantidade total de fitoterápicos líquidos registrados em 2018, incluindo os de uso adulto exclusivo foi de 58, o que representa uma redução de quase a metade da quantidade registrada em 2008, que era de aproximadamente 110, conforme levantamento disponível na literatura científica (CARVALHO, 2008).

Do arsenal terapêutico de fitoterápicos líquidos orais de uso pediátrico foram encontrados 36 registros. Foi observado apenas um registro de *Passiflora incarnata* na forma de solução oral em que não se apresentou etanol na formulação. Nos demais 35 registros, o etanol estava presente, mesmo que em pequenas quantidades, devido ao tipo de extrato utilizado ou da inclusão direta do etanol como excipiente. Os tipos de extratos encontrados foram: tintura, extrato fluido, extrato mole, extrato seco, extrato aquoso e hidroalcoólicos (sem indicação da proporção etanol: água).

Uma boa parte dos fitoterápicos registrados, ou seja, 36%, apresentam concentrações de etanol relativamente baixas em suas formulações, ou seja, menos e 0,3% (GRÁFICO 5). Mas, cerca de 22% de registros são de produtos com concentração superior a 10%, o que significa dizer que há um percentual importante de registros com concentrações relativamente elevadas desta substância. Isto faz requerer uma atenção especial para esta categoria de medicamentos no que se diz respeito a segurança de uso em pacientes pediátricos.

Gráfico 5– Distribuição de registros fitoterápicos líquidos orais pediátricos conforme a concentração de etanol encontrada nas formulações

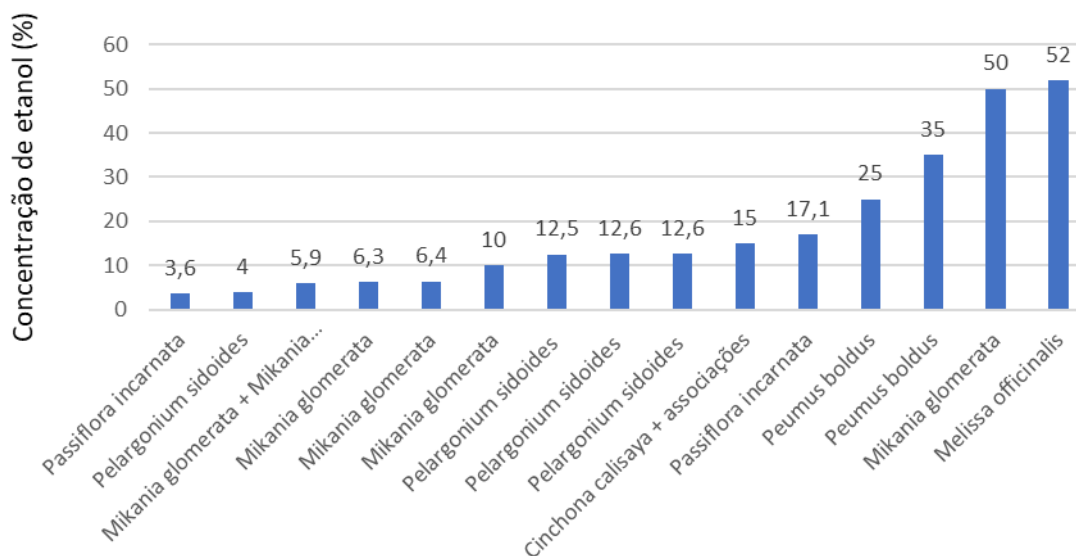


Fonte: <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> e Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária e bula dos medicamentos

A maior concentração de etanol foi encontrada, por exemplo, em uma tintura de *Melissa officinalis*, que contém 52% de etanol. Este produto é acondicionado em um frasco de 100 mL, neste caso, uma ingestão acidental do conteúdo total poderia levar a exposição da criança a até 50 mL de etanol em uma única vez.

Há um fitoterápico composto a base de *Cinchona calisaya* Wedd. + *Jateorhiza palmata* Miers + *Matricaria recutita* L. + *Baccharis trimera* (Less.) DC. + *Centaurium erythraea* Rafn. + *Cinnamomum cassia* Ness., que apresenta 15% de etanol em frasco de 500 ml, a ingestão acidental do conteúdo total levaria a exposição de até 75 mL de etanol de uma vez (GRÁFICO 6).

Gráfico 6 – Os 15 registros fitoterápicos líquidos orais pediátricos com maior concentração de etanol



Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> e Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária e bula dos medicamentos

Os 35 registros de fitoterápicos líquidos orais pediátricos estão listados na tabela 9. Considerando o registro por espécie vegetal ou diferentes associações entre estas, foram computados 14 registros diferentes.

Tabela 9 – Registros de fitoterápicos na forma líquida, orais, pediátricos, contendo etanol

Espécie vegetal	Classe terapêutica	Forma Farmacêutica	Número de registros com etanol	Concentrações de etanol (%) encontradas	Frasco volume (mL)
1. <i>Hedera helix</i> L.	Expectorante	Solução xarope	8	0,0175	200;100; 120
2. <i>Melissa officinalis</i> L.	Ansiolítico simples, antiespasmódico	Solução	2	0,9; 52	100
3. <i>Mentha crispa</i> L.	Antiparasitário	Xarope	1	10	60
4. <i>Mentha crispa</i> L.	Antiparasitário	Solução	1	50	10
5. <i>Mikania glomerata</i> Spreng. (Guaco)	Expectorante	Solução xarope	6	1,65; 1,75; 6,26; 6,4; 0,9; 1,5	150; 200
6. <i>Mikania glomerata</i> Spreng. + <i>Mikania laevigata</i>	Expectorante		1	5,88	120
7. <i>Passiflora incarnata</i> L.	Ansiolítico simples	Solução	5	0,2; 0,1; 0,9; 3,6; 17	150; 30;100
8. <i>Pelargonium sidoides</i> DC.	Outros produtos para o aparelho respiratório	Solução	3	12,6; 12,6; 4	50
9. <i>Pelargonium sidoides</i> DC.	Outros produtos para o aparelho respiratório	Xarope	1	0,3	150
10. <i>Peumus boldus</i> Molina (Boldo)	Antiespasmódico, colagogos e coleréticos	Solução	3	25; 35; 1;	150; 20; 100;
11. <i>Polygala senega</i> L.	Outros produtos para o aparelho respiratório		1	2,6	150
12. <i>Mikania glomerata</i> Spreng. + <i>Nasturtium officinale</i> R.BR. + <i>Polygala senega</i> L. + <i>Myroxylon balsamum</i> Harms + <i>Cephaelis ipecacuanha</i> + <i>Aconium napellus</i>	Antitussígeno e expectorante	Xarope	1	3	150
13. <i>Passiflora incarnata</i> L. + <i>Crataegus rhipidophylla</i> Gand. + <i>Salix alba</i> L.	Ansiolítico, hipnótico	Solução	1	0,1	100
14. <i>Cinchona calisaya</i> Wedd. + <i>Jateorhiza palmata</i> Miers + <i>Matricaria recutita</i> L. + <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC. + <i>Centaurium erythraea</i> Rafn. + <i>Cinnamomum cassia</i> Ness.	Fitoterápico composto (estimulante de apetite)	Solução	1	15	500

Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>, bula dos medicamentos e Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária

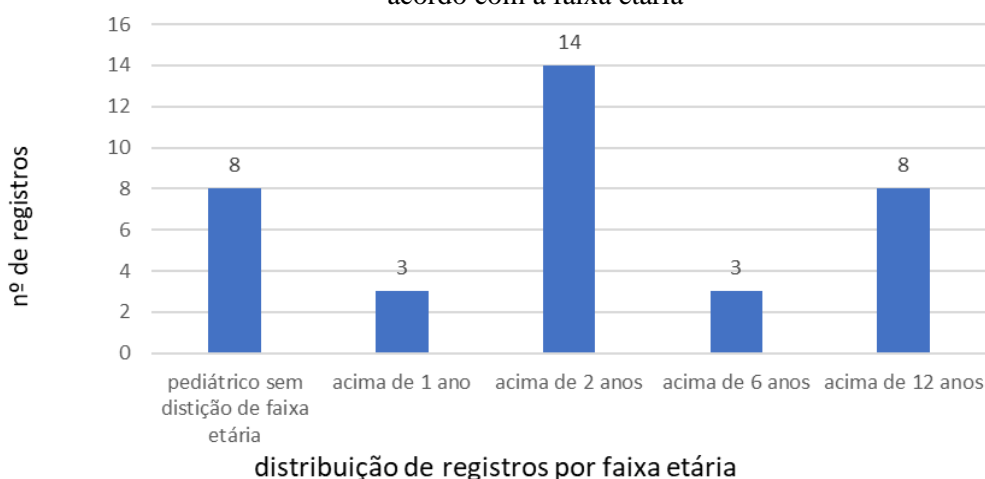
A espécie vegetal com maior número de registros é a *Hedera helix* L., com um total de 8 produtos na forma de xarope ou solução oral. Estes medicamentos são

desenvolvidos utilizando-se o extrato seco da droga vegetal, o que possibilita uma concentração bem baixa de etanol, ou seja, cerca de 0,0175%.

O segundo produto com maior número de registro da mesma espécie é o xarope de Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.), com 6 registros. As concentrações de etanol variaram entre 0,9 a 6,26%. O xarope de Guaco é indicado para pacientes pediátricos acima de 2 anos, o que nos faz refletir sobre o risco de um produto com esta concentração de 6,26%, por exemplo, para esta faixa etária.

A distribuição dos registros de fitoterápicos líquidos orais pediátricos contendo etanol pode ser visualizada de acordo com a faixa etária na Gráfico 7.

Gráfico 7 – Distribuição dos registros de fitoterápicos líquidos orais pediátricos contendo etanol de acordo com a faixa etária



Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> e bula dos medicamentos

A maior parte dos registros de fitoterápicos contendo etanol, ou seja, 25 registros (equivalente a 70% dos registros) é direcionada a pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade. Para pacientes com até 1 ano de idade, quase a metade dos registros, ou seja, 5 de 11 registros, apresentam concentrações superiores a 12,5% de etanol. De acordo com estes dados, aparentemente, não houve preocupação do formulador em buscar a menor concentração de etanol possível no desenvolvimento das formulações destinadas a bebês.

5.1.7 Considerações gerais sobre o levantamento de registro de medicamentos com etanol

Os medicamentos pediátricos devem ser formulados sem etanol e a maioria dos registros de formulações líquidas de medicamentos sintéticos eram isentas deste álcool (74%). Em contrapartida, a realidade dos fitoterápicos é diferente, pois a grande maioria das formulações líquidas contém etanol. Pelo menos dois terços dos registros apresentam concentrações inferiores a 2%, para sintéticos e 3,6% para fitoterápicos. São concentrações baixas, porém, podem ser danosas a crianças, principalmente aquelas com menos de 6 anos,

quando a metabolização do etanol ainda não é efetiva. O grande desafio é achar um balanço favorável entre os riscos e os benefícios que este excipiente pode oferecer. Quanto a isto, na Análise de Impacto Regulatório (AIR), haverá uma discussão sobre limites aceitáveis de etanol em formulações pediátricas.

5.2 Informação das bulas sobre a quantidade de etanol na formulação

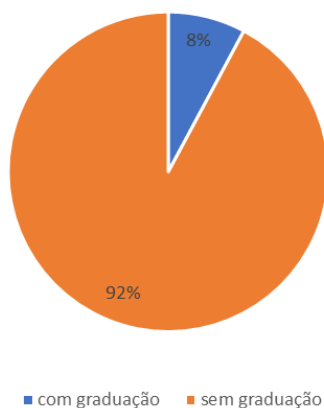
O regulamento que estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde, determina que todas bulas de formas farmacêuticas líquidas que contenham álcool como solvente, devem trazer a informação explícita sobre a graduação alcoólica do produto.

Porém, foi constatado que diversas bulas apresentavam irregularidade em seu conteúdo, justamente por não relatarem o conteúdo de etanol presente na formulação, conforme deveria ser indicado item “composição” da bula, contrariando, assim, o Art. 6º do referido regulamento, que diz: “Quanto ao conteúdo, as bulas devem contemplar as informações preconizadas no Anexo I desta resolução, seguindo a ordem das partes e itens estabelecida” (BRASIL, 2009).

5.2.1 Informação nas bulas de medicamentos sintéticos registrados

A despeito dessa informação estar prevista em norma, poucas empresas colocam o teor alcoólico em bula. Esta é uma informação muito importante, considerando possíveis interações medicamentosas, pacientes alcoólicos, crianças e outras situações, como o direito à informação. Das 115 bulas de medicamentos sintéticos avaliadas, apenas 9 continham a frase trazendo o conteúdo de etanol presente na formulação. Isto representa um percentual de 92% de bulas irregulares (GRÁFICO 8).

Gráfico 8 – Informação sobre graduação alcoólica na bula de medicamentos líquidos sintéticos



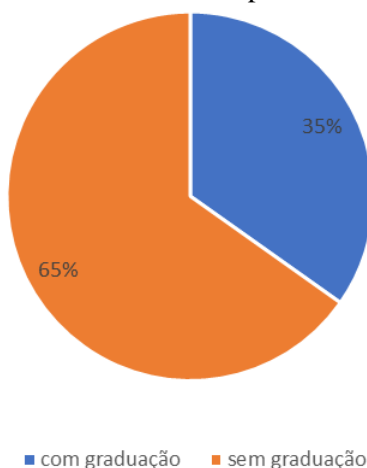
Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>, bula dos medicamentos

5.2.2 Informação nas bulas e folhetos informativos de fitoterápicos registrados

A categoria de fitoterápicos segue a mesma regulamentação de bula existente para medicamentos sintéticos. Há, outrossim, os chamados produtos tradicionais fitoterápicos, que possuem um folheto informativo ao invés de bula. A exigência de disponibilização da informação sobre a graduação alcoólica no folheto informativo é a mesma da existente para a bula (BRASIL, 2014).

Foram avaliados 23 documentos, entre bulas e folhetos informativos, dos quais 8 apresentavam a informação sobre graduação alcoólica. Conforme está representado no gráfico 9, as bulas ou folhetos informativos de fitoterápicos sem a informação sobre a graduação alcoólica representam 65% destes documentos.

Gráfico 9 – Informação sobre graduação alcoólica na bula ou folheto informativo de fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos na forma líquida



Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>, bula e folhetos informativos

5.2.3 Considerações sobre a informação da graduação alcoólica nas bulas

Apesar da informação ser legalmente exigida, deve-se procurar entender o motivo pelo qual este dispositivo legal não está sendo aplicado pelos fabricantes de medicamentos. A situação da linguagem, ou seja, a maneira pela qual a informação é exigida pode não estar clara e, portanto, o texto normativo deve também ser revisto. Os detentores de registro precisam ser alertados quanto a necessidade o requisito legal, reavaliando o texto de suas bulas no item composição do medicamento.

Portanto, a discussão sobre a ausência de informação sobre graduação alcoólica nas bulas dos medicamentos também constará no relatório de AIR.

5.3 Análise do Impacto Regulatório (AIR): relatório parcial

5.3.1 Sumário executivo

O debate sobre o desenvolvimento de formulações pediátricas, mas especificamente sobre o uso de etanol tem atingido proporções globais e o Brasil não ficou fora destas discussões, assumindo, por meio de ações regulatórias conduzidas pela Anvisa, posição reativa contra os efeitos danosos que medicamentos contendo etanol poderiam ter sobre crianças.

Ainda assim, esta reação da Anvisa é considerada insuficiente, pois há a gama significativa de categoria de medicamentos que não estão englobados em qualquer tipo de medida regulatória no sentido de se dirimir os riscos associados a ingestão de etanol por pacientes pediátricos.

Os elementos reunidos da literatura científica sobre a toxicidade do etanol em crianças, permitiram identificar que o principal problema regulatório é a possibilidade que este excipiente tem em causar danos e agravos à saúde pacientes pediátricos decorrente da ingestão de etanol em medicamentos líquidos orais.

Alguns fatores que contribuem para este problema foram identificados: (a) os responsáveis pelas crianças administram estes medicamentos a elas; (b) os profissionais de saúde prescrevem e dispensam estes medicamentos; (c) medicamentos de uso pediátrico são desenvolvidos com etanol em suas formulações.

Nesse sentido, foram diagnosticadas diversas causas raízes regulatórias que explicam esse cenário e que se encontram dentro das competências legais da Anvisa. Também foram identificadas outras causas raízes de caráter não regulatório que, requerem o envolvimento de outros atores e são essenciais para a resolução efetiva do problema regulatório.

O problema regulatório traz consequências negativas que se estendem para o futuro destes pacientes, quando se admite que há relação com este consumo com o alcoolismo no futuro. Os efeitos adversos no sistema nervoso central em crianças já são evidentes em baixas concentrações de etanol no sangue e ainda o etanol pode ser prejudicial ao desenvolvimento cerebral de crianças.

Assim, o objetivo da intervenção regulatória é garantir o registro de medicamentos líquidos de uso pediátricos seguros. Para alcançar esse fim, foram traçados 3 objetivos específicos: (a) Definir os limites seguros para o conteúdo de etanol em formulações líquidas pediátricas, bem como tempo de uso; (b) Facilitar a compreensão do consumidor com

respeito aos riscos do etanol presente no medicamento; (c) Ampliar a abrangência das informações sobre o conteúdo de etanol em medicamentos líquidos orais pediátricos.

Em relação ao cenário regulatório internacional, foi verificado que, nos últimos anos, muitos países têm adotado ações para diminuir o risco associada à ingestão de etanol em medicamentos de uso pediátrico. Estas ações englobam, dentre outras iniciativas, estabelecer limites de aceitação para a quantidade de etanol presente me formulações, período máximo de uso do medicamento e informações mínimas que devem constar na rotulagem e bula, bem como cuidados especiais com a embalagem.

5.3.2 Contextualização sobre a regulamentação do uso de etanol em medicamentos no Brasil

A primeira medida regulatória no Brasil para prevenção dos danos do uso indiscriminado do etanol em formulações pediátricas se deu em 2001 (BRASIL, 2001), influenciada pelo movimento global de prevenção a exposição de crianças ao etanol, movimento este encabeçado pela Organização Mundial de Saúde, que considera a exposição crônica ao álcool na infância está associada à diversos agravos à saúde e que medidas para prevenção de problemas relacionados ao consumo desta substância, por exemplo a adição a álcool, devem ser adotadas (WHO, 1999).

A proibição do uso de etanol em fortificantes, estimulantes de apetite e complementos de Ferro foi uma norma obviamente voltada para atingir um dos produtos mais antigos na história da indústria farmacêutica no Brasil, o denominado Biotônico Fontoura. Sua fórmula foi criada em 1910 e por muitos anos foi administrado em crianças como medicamento.

Figura 4 - Propaganda antiga do Biotônico Fontoura.



Este era um produto cujo teor alcoólico era de 9,5%, ou seja, continha mais álcool do que cerveja e quantidade comparável à do vinho. Dependendo do quanto era ingerido, este poderia causar embriagues. Há relatos de que o Biotônico Fontoura teria sido usado frequentemente por alcoólatras como um sucedâneo (socialmente aceito por ser considerado como um medicamento) das bebidas alcoólicas tradicionais (PAUMGARTTEN, 1995).

O clamor pela intervenção da Anvisa na regulamentação deste tipo de produto foi resultado de um movimento da sociedade, envolvendo desde profissionais de saúde até parlamentares que entendiam que o uso por crianças deste medicamento contendo etanol poderiam ser prejudicial à saúde e estaria contribuindo para formação de uma geração de dependentes de álcool (REDEGNI, 2005; SALES, 2003).

Não satisfeito com a intervenção na formulação do Biotônico Fontoura o movimento fez com que ano seguinte a intervenção da Anvisa se estendesse aos chamados polivitamínicos (BRASIL, 2002). Nestes casos a concentração de etanol ficou restrita a no máximo 0,5% para crianças, além disso uma frase de alerta deveria ser incluída no rótulo e bula do medicamento: "Contém 0,5% de etanol".

Depois de 7 anos, a regra a para inclusão da graduação alcoólica do produto nas bulas de medicamentos nas formas farmacêuticas líquidas (BRASIL, 2009), foi um passo importante para atender o direito básico do consumidor de obter a informação adequada e clara sobre a composição do produto e os riscos que apresenta (BRASIL, 1990).

Passados mais alguns anos a regulamentação do uso de etanol em formulações pediátricas permanece com um vazio relacionado às demais categorias de medicamentos. Isto prejudica o trabalho da Anvisa e causa transtornos para o setor produtivo, uma vez que a falta de regulamentação acaba gerando demandas técnicas durante as análises de registro que são difíceis de serem solucionadas, considerando que os produtos já foram desenvolvidos com etanol e alteração da formulação exigira um tempo regulamentar que seria inviável do ponto de vista regulamentar.

É preciso estabelecer um racional técnico para o uso deste excipiente no desenvolvimento das formulações, em detrimento do uso de outras substâncias que não seriam capazes de ocasionar agravos à saúde do paciente como o etanol o é. Cientes do potencial tóxico do etanol para crianças, durante a avaliação de pedidos de registro de medicamentos, o corpo técnico da Anvisa frequentemente tem questionado aos fabricantes sobre a segurança do uso do etanol em medicamentos destinados ao uso pediátrico.

Porém, este esforço poderia ser evitado, dando mais agilidade ao processo de registro de medicamentos líquidos orais contendo etanol, se houvesse uma regulamentação clara sobre os requisitos legais necessários para o uso seguro deste excipiente em formulações.

Os constantes questionamentos sobre o etanol em formulações nos processos de registro de medicamentos levaram a Diretoria Colegiada da Anvisa, em ocasião de reunião ordinária, a recomendar que a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) estude a possibilidade de criação de dispositivo legal que proíba a utilização de etanol em medicamentos de uso pediátrico (DICOL, 2012).

5.3.3 Identificação do problema regulatório

A primeira etapa da análise de impacto regulatório consiste na identificação e análise do problema regulatório, de forma a permitir uma melhor compreensão das suas causas e consequências e guiar a avaliação das alternativas disponíveis.

Nesse sentido, o problema regulatório foi diagnosticado a partir dos subsídios reunidos de diferentes fontes, a fim de garantir seu amparo em evidências científicas e nas experiências regulatórias internacionais.

Os elementos reunidos permitiram identificar que o principal problema regulatório é a possibilidade de danos e agravos à saúde de pacientes pediátricos em decorrência da ingestão de etanol em medicamentos.

As várias causas mapeadas foram organizadas numa árvore de problema, para auxiliar na identificação das causas raízes e na classificação daquelas que possuem origem regulatória e são passíveis de intervenção regulatória da Anvisa, e daquelas de cunho não regulatório que podem ser alvo de atuação, mas não estão apenas na governabilidade da Agência.

Conforme ilustra a Figura 5, cada uma das causas raízes regulatórias identificadas são fruto de lacunas e inconsistências nas regras para apresentação de dossiês de registro de medicamentos líquidos orais de uso pediátrico, que contenham etanol em suas formulações.

Figura 5 – Árvore do problema regulatório identificado



Fonte: autoria própria

Dentre estas causas raízes identificadas está a falta da informação no material de rotulagem, que inclui o rótulo e a bula. A informação sobre o percentual de etanol pode até estar presente na bula, mas em termos práticos isto pode significar pouca coisa para o consumidor, por se tratar de um dado técnico e não revelar claramente o risco associado ao consumo de etanol, naquela concentração, para criança, não contribuindo, assim, para a tomada de decisão de administrar ou não aquele medicamento.

Apesar da informação sobre o percentual de etanol presente na formulação ser obrigatória para a bula, a falta desta informação no rótulo pode cercear o poder de decisão no momento da aquisição do medicamento, principalmente nos casos de medicamento de venda sem necessidade de prescrição médica, onde a escolha do produto, muitas vezes, está nas mãos do balconista ou do farmacêutico do estabelecimento comercial.

Essa situação também lesa o direito básico dos consumidores a informações claras e adequadas sobre as características de composição dos medicamentos. Dessa maneira, o problema regulatório também tem relação com os objetivos de políticas de saúde pública e a garantia dos direitos básicos dos consumidores.

A causa raiz mais evidente do ponto de vista regulatório está na limitação das normas existente se restringirem a fortificantes estimulantes de apetite, complementos de ferro e polivitamínicos. Não que as normas já existentes sejam consideradas perfeitas e que, portanto, poderiam ser aplicadas prontamente a todas as demais categorias de medicamentos, mas sim, poderiam ser aperfeiçoadas e, então, seriam incluídos os medicamentos sintéticos e fitoterápicos nesta regulamentação.

Além das causas regulatórias, também foi identificado que uma parcela dos consumidores brasileiros não possui um nível de educação que permita a compreensão sobre os riscos associados à exposição de crianças ao etanol (BERVANGER, 2018; RIGOTTO, 2016; SEOANE, 2014), estima-se que um terço das pessoas não leem a bula por algum tipo de dificuldade (GOSCH, 2015).

A deficiência sobre a informação de toxicidade e problemas relacionados a interações medicamentosas com etanol também pode estar presente na formação dos profissionais de saúde em geral ou simplesmente a falta de atenção pode levar o profissional a prescrever ou dispensar o medicamento com potencial tóxico devido à presença deste componente (WANNMACHER, 2007).

O etanol aparece como um excipiente que oferece algumas vantagens para utilização na indústria farmacêutica, por exemplo, pela dupla função solvente e conservante (SENA, 2014), salvo a questão de risco ocupacional que envolve a necessidade de

equipamentos com proteção para explosão e os cuidados necessários no manuseio de um produto inflamável (BRASIL, 1994).

Com o passar do tempo os próprios fabricantes foram entendendo que a substituição do etanol por outros excipientes com a mesma função seria a melhor decisão para segurança do paciente e que também contribuiria para um ambiente de trabalho mais seguro, sem risco de incêndio ou explosão.

Apesar disso, para alguns registros de medicamentos mais antigos, aparentemente, há uma resistência de reformular o produto de modo a se extinguir o etanol do medicamento. Isto para se evitar custos com o desenvolvimento, que implicaria em realização de novos estudos de estabilidade e desenvolvimento de novas validações de metodologia analítica.

A questão é que a estas causas raízes relacionadas a preferência dos fabricantes pelo uso de etanol vão de encontro a real necessidade do etanol. Na maioria dos casos seu uso poderia ser dispensado ou este substituído por outro excipiente.

No levantamento de registros de formulações pediátricas realizado no banco de dados da Anvisa foi observado que atualmente há 498 registros válidos de medicamentos sintéticos na forma líquida oral de uso pediátrico, deste total, 127 registros apresentam etanol em suas formulações. Destes 127, apenas 8 não apresentam alguma cópia registrada com o mesmo insumo farmacêutico ativo, porém sem etanol. O que quer dizer que, teoricamente, em apenas 1,6% dos registros válidos o uso de etanol na formulação seria indispensável ou não substituível.

Quanto a causa raiz relacionada à escassez de dados toxicológicos de etanol em crianças, tal fato é compreensível, uma vez que, por uma questão ética, não se é permitido a realização de estudos clínicos em crianças.

Os danos e agravos à saúde de pacientes pediátricos em decorrência da ingestão de etanol em medicamentos líquidos orais trazem consequências negativas que se estendem para o futuro destes pacientes, quando se admite que há relação com deste consumo com o alcoolismo no futuro.

Os efeitos adversos no sistema nervoso central em crianças já são evidentes em baixas concentrações de etanol no sangue (1 mg/dL). Conforme dados de estudos não clínicos o etanol pode ser prejudicial ao desenvolvimento cerebral de crianças.

Além disso, muitos consumidores e profissionais de saúde são induzidos ao erro de expor a criança ao etanol em quantidades que ofereçam risco, quando estas informações sobre a quantidade e as consequências danosas deste excipiente não estão claramente presentes no rótulo e bula do medicamento.

Muitas vezes quando estão presentes, estão descritas de maneira não muito clara. Essa situação prejudica a capacidade do consumidor fazer escolhas bem informadas e de compreender a importância de evitar a exposição de crianças ao etanol.

No levantamento de registros de formulações pediátricas realizado no banco de dados da Anvisa foi observado que atualmente há 498 registros válidos de medicamentos na forma líquida oral de uso pediátrico, deste total, 127 registros apresentam etanol em suas formulações. Destes 127, apenas 8 não apresentam alguma cópia registrada com o mesmo insumo farmacêutico ativo, porém sem etanol. O que quer dizer que, teoricamente, apenas 1,6% dos registros válidos realmente necessitam de etanol para a formulação do medicamento.

5.3.4 Identificação dos agentes ou grupos afetados pelo problema regulatório

O tema etanol em formulações pediátricas é de grande relevância na sociedade e como demonstram os resultados dos processos de construção da regulamentação de etanol em fortificantes, complementos de ferro e polivitamínicos (BRASIL, 2001; BRASIL, 2002).

Reconhecendo a importância da participação social para a qualidade da regulação, a Anvisa deve envolver os principais setores da sociedade que têm relação com o tema. A parte interessada é o público estratégico do projeto de regulamentação, seja indivíduos ou grupos. Esta tem potencial de contribuir ou prejudicar, significativamente a intervenção regulatória (BRASIL, 2018).

A seguir são apresentados os principais grupos afetados pelo problema regulatório e como estes atores poderiam contribuir para o processo regulatório e ajudar a resolver o problema identificado.

5.3.4.1 Consumidores

Os consumidores constituem o principal grupo afetado pelo problema regulatório. Como visto na discussão do problema regulatório e suas causas, estes devem ser informados sobre as revisões conduzidas sobre o tema, mesmo em sua complexidade, estes podem propor ideias de como a informação sobre etanol deve ser direcionada de maneira clara.

A maioria dos consumidores normalmente lêem bulas de medicamentos. Os que não lêem apresentaram os seguintes motivos como principais: a bula cansativa, extensa, complicada, pouco objetiva e com muitas informações técnicas. Um ponto importante é o fato de que a maioria das pessoas que lêem a bula, lê apenas a parte da bula que lhes interessam, e não a bula inteira (GOSCH, 2015). Portanto, pode ser que a informação sobre percentual de

etanol na bula, passe despercebida, uma vez que, na prática não diz muita coisa ao consumidor.

Deve-se buscar alternativas sobre simplificação da informação sobre o conteúdo de etanol na formulação de maneira que tais informações sejam mais úteis à uma parcela maior dos indivíduos.

5.3.4.2 Setor produtivo de medicamentos

Este grupo é constituído por empresas de vários portes e tipos que atuam nas diversas etapas da cadeia produtiva. As práticas atualmente adotadas por uma parcela significativa deste setor contribuem para o agravamento do problema regulatório, pois o material de bula não traz as informações sobre o percentual de etanol presente na formulação, conforme preconiza a legislação.

O setor produtivo pode oferecer soluções tecnológicas, baseadas no conhecimento técnico de produção e desenvolvimento de medicamentos, a fim de atender o clamor relacionado ao problema de exposição de crianças ao etanol. Este segmento pode contribuir para a discussão do tema, relacionando as possibilidades de excipientes atualmente presentes no mercado, que possam substituir o etanol nas formulações líquidas.

Ademais, consoante às alternativas regulatórias com o intuito de enfrentar o problema, a participação deste setor é fundamental, uma vez que será diretamente afetado, principalmente no que se diz respeito aos medicamentos que já se encontram no mercado e precisariam de um prazo para adequação às novas medidas a serem adotadas.

5.3.4.3 Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS)

O SNVS representa outro grupo diretamente relacionado ao problema regulatório na medida que os órgãos Estaduais e Municipais de Vigilância Sanitária e a rede de Laboratórios de Saúde Pública são os entes responsáveis por executar as ações de fiscalização da rotulagem de medicamentos, ou seja, tem o papel de assegurar que as regras adotadas sejam respeitadas.

5.3.4.4 Órgão da Administração Pública

Membros da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Comare) e integrantes de Centros de Informação de Medicamentos (CIM) foram convidados a compor uma subcomissão da Comare, responsável pela elaboração do Formulário Terapêutico Nacional (FTN).

Neste documento ficou comprovada a importância do tema aqui relacionado, quando de forma categórica a subcomissão desaconselha o uso de etanol em formulações de uso pediátrico. Com efeito, em seu entendimento há que se considerar que etanol não é apenas um solvente, mas é um substrato farmacologicamente ativo, e, por isso, pode levar a efeitos indesejáveis, por exemplo, com ingestão de uma dose excessiva e sua toxicidade está também associada ao uso contínuo (BRASIL, 2010).

5.3.4.5 Organizações da Sociedade Civil

É fundamental que organizações da sociedade civil participem ativamente das discussões regulatórias sobre medicamentos pediátricos contendo etanol.

O Instituto de Defesa do Consumidor foi participante efetivo na divulgação da decisão, em 2001, da Anvisa em proibir fortificantes e estimulantes de apetite contendo etanol (IDEC, 2017). Sua luta na área da saúde, pela oferta adequada de medicamentos e na defesa do direito à saúde é de grande importância na proposição de soluções para o problema do etanol em medicamentos pediátricos.

Os conselhos profissionais, como o Conselho Federal de Farmácia, com uso de sua atribuição de zelar pela saúde pública, promovendo a assistência farmacêutica, podem contribuir de maneira a não só na normativa sobre o tema, mas a propor medidas que implicam em mudança de comportamento, tanto por profissionais, gestores e consumidores, quanto ao uso apropriado de medicamentos (BERMUDEZ, 2018).

O Conselho Federal de Medicina também participou na divulgação da normativa relativa ao controle de etanol em produtos polivitamínicos (CFM, 2004). Seu papel em zelar pelo desempenho ético do profissional médico é de suma relevância, uma vez que este profissional está incluso na árvore de identificação das causas raízes.

A Sociedade Brasileira de Pediatria pode participar do enfrentamento do problema, contribuindo para difusão do conhecimento sobre o a segurança no uso de medicamentos durante este período importante da vida humana que é a infância. Esta organização já tem trabalhado efetivamente com temas correlatos, por exemplo, informando aos profissionais e mães sobre o uso de medicamentos durante a amamentação e o efeito do álcool na redução de até 23% da produção de leite durante a amamentação (SBP, 2017).

5.3.4.6 Academia

A Academia tem um papel fundamental para o aperfeiçoamento da regulamentação etanol em medicamentos pediátricos, pois os resultados das pesquisas científicas sobre o tema auxiliam na identificação de problemas e alternativas regulatórias.

Nesse contexto, a Anvisa deverá entrar identificar pesquisadores que estejam envolvidos no tema etanol em medicamentos pediátricos (CASTRO, 2018) e entrar em contato com as diversas universidades ao longo do processo regulatório, em especial, as que têm trabalhado em parceria com outros atores na proposição de alternativa para o problema regulatório.

5.3.5 Identificação da base legal que ampara a ação no tema tratado

A atuação Agência em relação ao tema etanol em formulações de uso pediátrico tem por base a pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o SNVS e cria a Anvisa (BRASIL, 1999b). O inciso I do § 1 do art. 8º da Lei nº 9.782, de 1999, estabelece que compete à Agência, regulamentar os medicamentos de uso humano. Conforme especifica o caput do artigo 8º, é fundamental que a atuação regulatória esteja pautada no controle do risco que estes produtos possam causar à saúde pública.

A publicação das resoluções que disciplinaram a proibição do uso etanol em complementos de ferro, fortificantes e estimulantes de apetite, bem como a limitação da concentração de etanol em polivitamínicos, com inclusão de frases de alerta na bula e rotulagem destes produtos, são exemplos da atuação da Anvisa no sentido de dirimir riscos associados à exposição de crianças ao etanol (BRASIL, 2001; BRASIL 2002).

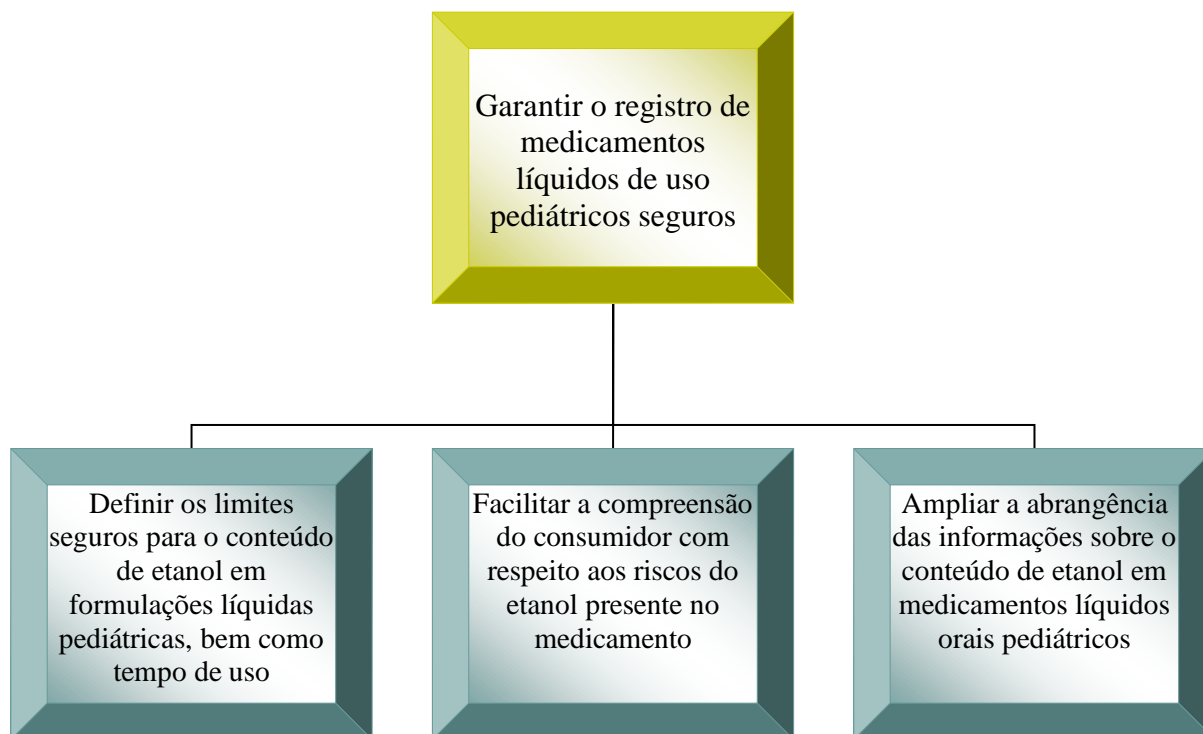
5.3.6 Definição dos objetivos que se pretende alcançar

Os objetivos da intervenção foram definidos considerando: (a) o problema regulatório e as causas raízes identificados que se encontram dentro da competência legal de atuação da Agência; (b) a missão institucional da Anvisa na proteção e promoção da saúde da população e de seu papel como agência reguladora; (c) a necessidade de buscar o aperfeiçoamento das intervenções regulatórias já adotadas para garantir sua efetividade e proporcionalidade; e (d) a importância do registro de medicamentos de uso pediátricos seguros.

Assim, o objetivo da intervenção é garantir o registro de medicamentos líquidos de uso pediátricos seguros. Para alcançar esse fim, foram traçados objetivos específicos

destinados a enfrentar os principais grupos de causas do problema regulatório, conforme mostrado na Figura 6.

Figura 6 – Objetivos geral e específicos da intervenção regulatória



Fonte: autoria própria

O alcance desses objetivos: (a) agiliza o processo de registro, deixando claro ao setor produtivo o entedimento do órgão regulador quanto ao desenvolvimento de formulações pediátricas seguras contendo etanol; (b) empodera o consumidor, pois permite escolhas das opções terapêuticas comercializadas, bem informadas, respeitando sua liberdade de escolha, conforme seus interesses individuais; (c) facilita a atuação dos profissionais de saúde no momento da prescrição e dispensação, com fins ao uso apropriado de medicamentos.

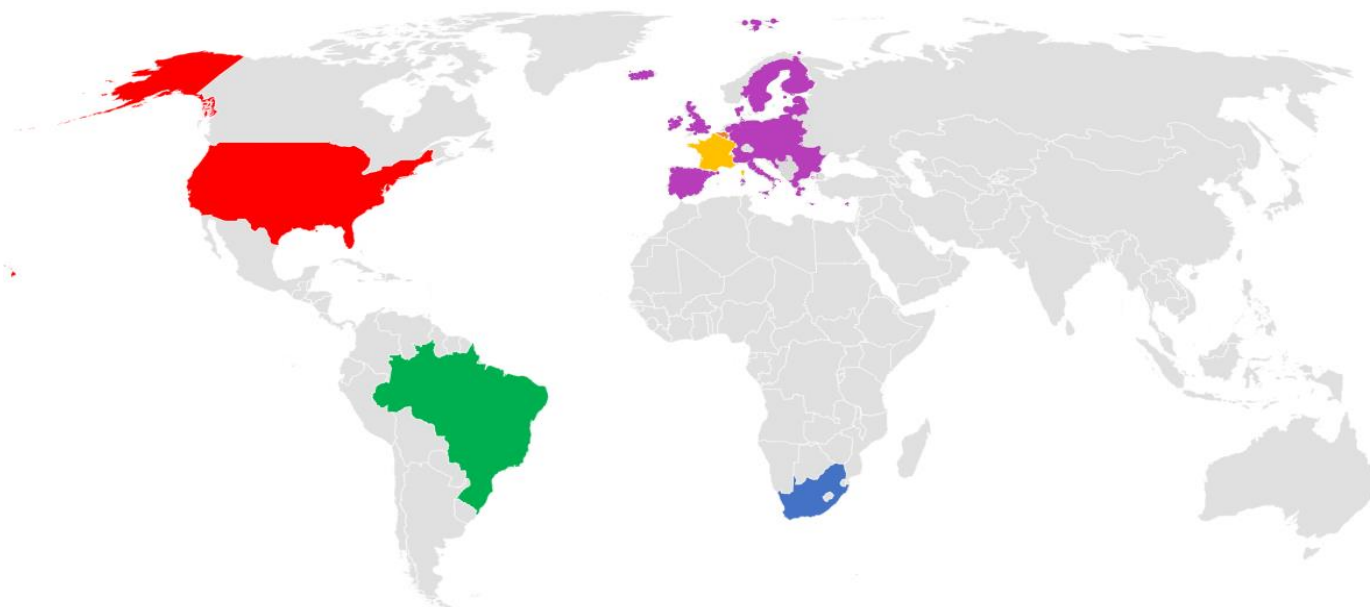
Nessa ótica, a qualificação da rotulagem poderá beneficiar, tanto os consumidores que já usam esta ferramenta para guiar suas escolhas, quanto aqueles que não se interessam ou não são capazes de utilizar atualmente tal informação, bem como os profissionais de saúde prescritores e dispensadores de medicamentos no uso de suas atribuições de zelo pela saúde do indivíduo na ponta da cadeia farmacêutica.

5.3.7 Mapeamento da experiência internacional no tratamento do problema regulatório

O conhecimento das experiências internacionais sobre etanol em formulações pediátricas fornece subsídios importantes para o processo regulatório, auxiliando na identificação de possíveis alternativas para enfrentar o problema mapeado e seus impactos.

O levantamento da atuação das principais agências regulatórias internacionais já foi apresentado no item 2 deste trabalho e estão resumidas no Gráfico 10.

Gráfico 10. Mapeamento da regulamentação mundial sobre uso de etanol em formulações pediátricas



- ◆ Brasil: Graduação alcoólica deve ser explicitada na bula. Proibido em fortificantes, estimulantes de apetite e complementos de ferro. Concentração controlada em polivitamínicos e informação obrigatória em bula e rotulagem.
- ◆ Bélgica: Proíbe o uso em criança com menos de 2 anos. Uso concomitante de medicamentos com etanol deve ser evitado. A administração deve ser feita com intervalo mínimo de 4 horas. Uso por mais de uma semana deve ser justificado. Estabelece limites de concentração de acordo com faixa etária. Estipula um limite de concentração de etanol a ser atingida no sangue após uma única dose.
- ◆ EUA: Estabelece limites de concentração de acordo com faixa etária. Estipula um limite de concentração de etanol a ser atingida no sangue após uma única dose.
- ◆ França: Estabelece limites de concentração de acordo com faixa etária. Estipula um limite de concentração de etanol a ser atingida no sangue após uma única dose. Estabelece que o volume total do medicamento não deve levar à dose letal etanol. A administração deve ser feita com intervalo mínimo de 4 horas. Uso por mais de 5 dias não deve ser feito. Orientações sobre uso concomitante de medicamentos com etanol e interações devem ser explicitadas na bula. Obrigatório uso de mecanismo de segurança na embalagem de medicamentos com concentrações superiores a 5%.
- ◆ África do Sul: Estabelece limites de concentração de acordo com faixa etária. Estipula um limite de concentração de etanol a ser atingida no sangue após uma única dose. Graduação alcoólica deve estar explicitada na embalagem primária e secundária, bem como na bula.
- ◆ OMS: Exposição aguda evitada. Uso crônico contraindicado. Apresenta limite máximo antes do surgimento de efeitos adversos.
- ◆ Europa: Exposição evitada. Estabelece limite para concentração de etanol a ser atingida no sangue após administração de uma única dose. Estabelece frases de alerta que devem estar presentes na bula.

Foram consultadas as seguintes agências reguladoras internacionais: (a) Agência Europeia de Medicamentos– EMA; (b) Agência Reguladora Norte Americana (FDA); (c) Organização Mundial de Saúde (OMS); (d) Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos para a Saúde da França, (ANSM); (e) Agência Federal de Medicamentos e Produtos para a Saúde da Bélgica. (FAMHP); (f) Agência reguladora da África do Sul (SAHPRA).

Para melhor visualizarmos quais práticas de outros países ajudariam a atender os objetivos da intervenção regulatória, as ações das agências internacionais quanto aos limites de etanol aceitáveis, tempo de tratamento recomendado e instruções para bula, rotulagem e material de embalagem estão descritos nos itens subsequentes e resumidos na Tabela 10.

Tabela 10 – Ações regulatórias internacionais sobre o uso de etanol em formulações pediátricas

Agência reguladora	Limites para etanol	Período de uso	Informação de rotulagem e cuidados com embalagem
OMS	1 mg/dL (nível sérico atingido) todas as faixas etárias	Até 1 semana para idade <6 anos; até 2 semanas para idade >6 anos	–
EMA	1 mg/dL (nível sérico atingido) para idade entre 2-6 anos; 12,5 mg/dL (nível sérico atingido) para idade > 6 anos	Uso crônico permitido quando nível sérico atingido for <0,15 mg/dL	Frases na bula: quantidade de etanol e correspondência com certa quantidade de bebida alcoólica; volume total não deve atingir dose letal
FDA	25 mg/dL (nível sérico atingido) Concentração na fórmula: <0,5% - idade <6 anos; <5% - idade 6-12 anos; <10% - idade >10 anos	–	–
ANSM (França)	12,5 mg/dL (nível sérico atingido) Concentração na fórmula: <5%	Até 5 dias	Volume total não deve atingir dose letal; mecanismo de segurança na embalagem; Bula: informações sobre administração concomitante com produtos contendo etanol, contraindicações e interações.
FAMHP (Bélgica)	Zero até 2 anos 12,5 mg/dL (nível sérico atingido)	Mínimo de 4 horas de intervalos entre doses; até 1 semana para idade < 6anos	Mecanismo de segurança na embalagem; Teor de etanol deve estar descrito na bula
SAHPRA (África do Sul)	25 mg/dL (nível sérico atingido)	–	Quantidade de etanol presente deve constar na bula e rotulagem

5.3.7.1 Limites de etanol

Com relação aos limites de etanol considerados seguros, um dos primeiros trazer alguma regulamentação foi o FDA, em seu entendimento a concentração de álcool no sangue de uma criança não deveria exceder 25 mg/dL, após a administração de uma dose única, este mesmo entendimento foi seguido agência sul africana.

Além disso, foi delimitado pelo FDA, que é permitida uma quantidade de até 0,5% de etanol para crianças com até 6 anos; para crianças com idade entre 6 e 12 anos, uma quantidade de até 5% é permitida; e, para crianças com mais de 12 anos, foi estabelecido um limite de até 10% de etanol.

No entendimento das agências belgas e francesas, o limite aceitável para a concentração de álcool no sangue de uma criança após a administração de uma dose única é inferior ao do aceito pelos EUA, ou seja, não deve exceder 12,5 mg/dL,

Os belgas entendem que a tolerância é zero de etanol para crianças com até 2 anos e para as faixas etárias seguintes segue-se o limite de 12,5 mg/dL, descrito anteriormente. Já para os franceses, além do limite de concentração sérica de etanol de 12,5 mg/dL, tem-se que nenhum medicamento de uso pediátrico deve conter mais que 5% de etanol.

A agência europeia apresenta um limite ainda mais restritivo, com a tolerância de 1 mg/dL de concentração sérica a ser atingida com uma dosagem para crianças com idade entre 2 e 6 anos, já tolerância para crianças com mais de 6 anos é de 12,5 mg/dL.

Em outras palavras, os limites acima podem ser descritos como: se a quantidade de etanol ingerida for inferior a 6 mg/Kg/dia, o medicamento pode ser administrado para pacientes com idade entre 2 e 6 anos. Se for inferior a 75 mg/Kg/dia, então, o medicamento pode ser administrado para pacientes com idade superior a 6 anos.

O limite de 1 mg/dL se apresenta como o mais conservador de todos, que também é adotado pela OMS, só que neste caso seria aplicado para todas as idades.

No Brasil, o limite estabelecido existente é de 0,5% de etanol em formulações pediátricas de polivitamínicos. Para fortificantes, estimulantes de apetite e complementos de ferro a tolerância é zero.

No que tange a aplicabilidade dos limites em que a concentração de etanol no sangue pode ser atingida com a ingestão de uma dose única, a fim de se evitar os efeitos deletérios do etanol no organismo da criança, há que se destacar que estes são valores teóricos pautados em dados obtidos em estudos realizados com adultos.

Portanto, levando em consideração o fato de que crianças com até 5 anos de idade apresentam imaturidade enzimática, é de bom tom que a ação regulatória no sentido de se estabelecer os limites seguros para o conteúdo de etanol em formulações líquidas pediátricas no Brasil vise eliminar por completo a exposição ao etanol de crianças nesta faixa etária.

Para crianças com mais de 6 anos, parece razoável aceitar o limite de 1 mg/dL de etanol sérico, a partir do qual são percebidos os efeitos do etanol no organismo da criança. Isto denotaria uma maior precaução do que o estabelecido pela agência europeia. Neste caso o limite aceito para ingestão seria o de 6 mg/Kg/dia para pacientes com idade superior a 6 anos.

A discussão sobre estes limites deve ir além do quanto se pode conter, mas sim deve-se sempre questionar se realmente é necessária a inclusão de etanol na formulação do medicamento pediátrico. Ao que tudo indica, na prática, o etanol pode muito bem ser substituído por outro excipiente mais seguro.

Conforme o levantamento realizado sobre os registros de formulações pediátricas realizado no banco de dados da Anvisa foi observado que atualmente há 498 registros válidos de medicamentos na forma líquida oral de uso pediátrico, deste total, 127 registros apresentam etanol em suas formulações. Destes 127, apenas 8 não apresentam alguma cópia registrada com o mesmo insumo farmacêutico ativo, porém sem etanol.

Estes valores representam que, teoricamente, apenas 1,6% dos registros válidos realmente necessitam de etanol para a formulação do medicamento. Na tabela 11 pode-se verificar quais são estes 8 registros de medicamentos no Brasil em que só são comercializadas formulações contendo etanol, ou seja, não há opção de outras formulações, por exemplo, em genéricos ou similares, isentas de etanol.

Tabela 11 – Registros de medicamentos líquidos orais pediátricos no Brasil sem cópias isentas de etanol

Insumo Farmacêutico Ativo	Classe terapêutica	Etanol (%) no referênci	Etanol (%) em cópias	Cópias com etanol	Cópias sem etanol	Vol. frasco (mL)
1. Betametasona	Glicocorticoide	0,4	3; 10	2	-	120
2. Ciclosporina	Imunossupressor	9,5	10	1	-	50
3. Digoxina	Glicosídeo cardíaco	10	20	1	-	60
4. Fenobarbital	Anticonvulsivante	24,5	11,4; 25; 30 ^s	4	-	20
5. Levomepromazina (Cloridrato)	Antipsicótico	9,4	60	1	-	20
6. Periciazina	Antipsicótico	9,7	-	0	-	20
7. Ritonavir	Antirretroviral	43,2	-	0	-	240
8. Sulfametoxazol + Trimetoprima 80+16 mg/mL	Antibacteriano	0,29	1,5	1	-	100

Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

O fato destes medicamentos existirem no Brasil apenas com formulações contendo etanol não significa que seja impossível de se obter formulações líquidas orais sem etanol.

Por exemplo, sabe-se que o registro do fenobarbital é muito antigo, desde 1920 apresenta a formulação contendo etanol, porém, há na literatura científica corrente, um experimento em que foi desenvolvida uma formulação sem este excipiente.

Isto foi possível utilizando-se uma combinação de três solventes: glicerina, propilenoglicol e água, além de ter sido utilizado um sistema tampão capaz de manter o pH entre 3,3-3,8, o que melhor a solubilidade do fenobarbital em solução. (JELVEGHARI, 2008).

Ou seja, antes de se observar o limite legal para inclusão de etanol na formulação, deve verificar durante o desenvolvimento do produto, se realmente é imprescindível o uso deste excipiente. Ao que parece são raros os casos em que o etanol seja indispensável no registro de formulações de medicamentos genéricos na forma líquida.

Ainda que haja problemas de estabilidade, solubilidade ou conservação que podem ser resolvidos com maior facilidade com o emprego de etanol na formulação, não é possível afirmar que este não pode ser substituído por outro excipiente ou recurso tecnológico sem a devida comprovação durante o desenvolvimento do produto.

5.3.7.2 Período de uso

A OMS contraindica para crianças menores de 6 anos o uso crônico (> 1 semana) de medicamentos contendo etanol, mesmo em pequenas doses. Já para crianças com mais de 6 anos o uso deve ser limitado a 2 semanas.

Na Europa é aceitável o uso crônico quando as quantidades ingeridas de etanol não aumentem a concentração sérica em não mais que a presente de forma endógena (0,15 mg/dL).

Na Bélgica deve respeitar período superior a 4 horas entre a administração das doses a fim de evitar o acúmulo da substância no organismo. Se o tempo do tratamento para crianças com menos de 6 anos for mais de uma semana, exige-se justificativa para o uso de etanol na formulação.

Na França o período de tratamento de crianças com medicamentos contendo etanol é limitado a 5 dias.

Se no Brasil a ação regulatória for no sentido de se proibir a exposição do etanol em crianças de até 5 anos, um período de uso máximo também deve ser estabelecido para

crianças com 6 anos ou mais. Um limite de até 2 semanas estaria em consonância com o entendimento da OMS e este parâmetro associado a uma baixa dosagem (ingestão de 6 mg/Kg/dia) garantiria, portanto, a segurança do paciente.

5.3.7.3 Informações de rotulagem e cuidados com embalagem

A agência europeia propõe frases para serem incluídas na bula, a respeito da quantidade de etanol presente no medicamento. Estas frases trazem informações que variam entre a quantidade de etanol presente em cada dosagem e a correlação desta dosagem com certa quantidade de bebida alcoólica ingerida, como por exemplo, cerveja e vinho.

O EMA ainda recomenda que o volume total de etanol em qualquer medicamento deve ser adaptado de tal forma que uma dose potencialmente letal não possa ser atingida em caso de envenenamento acidental em crianças envolvendo todo o conteúdo do frasco.

A agência sul africana determina que o teor alcoólico deve ser indicado de forma proeminente, na bula e no rótulo da embalagem primária e secundária.

Na Bélgica recomenda-se um mecanismo de segurança (*childproof closure*) para embalagens de medicamentos de uso infantil que contenham etanol acima de 5%, a fim de se evitar a ingestão acidental de todo o conteúdo. As bulas dos produtos que contenham etanol devem trazer o teor de etanol do medicamento.

Na França o volume total de etanol no medicamento deve ser ajustado de acordo a dose potencialmente letal, ou seja, se o conteúdo total do frasco for acidentalmente ingerido, este limite não pode ser atingido. A bula deve trazer informações sobre a administração concomitante com outros medicamentos que contenham etanol, contraindicações e interações devem estar presentes na bula do medicamento. Um mecanismo de segurança na embalagem é obrigatório em medicamentos com concentrações superiores a 5 % de etanol.

Para o registro no Brasil, também deveria ser tomada a ação regulatória, no sentido de que a quantidade de etanol presente em todo o conteúdo do frasco, jamais alcance a dose letal.

Com relação a necessidade de se ampliar a abrangência das informações sobre o conteúdo de etanol em medicamentos líquidos orais pediátricos, deveria ser obrigatória a inclusão da informação sobre a quantidade de etanol presente na formulação não só na bula como também na rotulagem. Desta maneira, o consumidor poderia verificar a informação no ponto de venda, antes mesmo de adquirir o produto e, assim, ter o direito de opção pela compra ou não.

Apesar de hoje ser legalmente exigido que as bulas de medicamentos registrados informem teor de etanol presente na formulação, constatou-se que apenas 12% das bulas de medicamentos sintéticos e fitoterápicos pediátricos contendo etanol presentes no mercado, realmente atendem a este requisito. A baixa adesão ao requisito legal, impõe a necessidade de uma maior fiscalização, ainda mais quando se entende que esta informação também deve fazer parte da rotulagem a partir de um novo marco legal.

Com o intuito de facilitar a compreensão do consumidor com respeito aos riscos do etanol presente no medicamento, por exemplo, para tranquilizar os pais, poderia ser incluída na bula uma frase explicativa, nos moldes do documento europeu, informando, que o etanol estaria presente em quantidades muito pequenas e que, portanto, não produziria nenhum efeito indesejado (isto se assumida a ação regulatória de se delimitar a ingestão de etanol para crianças com mais de 6 anos e em quantidade de até 6 mg/Kg/dia).

6 CONCLUSÃO

A Anvisa deve regulamentar o uso de etanol em formulações pediátricas, a fim de evitar a exposição desnecessária de pacientes pediátricos ao etanol em formulações de medicamentos, principalmente no caso de crianças com menos de 6 anos, quando a metabolização desta substância é prejudicada pela imaturidade na atuação da enzima álcool desidrogenase. O conjunto de incertezas gerado pela ausência de informações consistentes sobre a segurança no consumo de álcool por crianças em medicamentos pediátricos orais líquidos e, conseqüentemente, o potencial risco torna urgente a ação do órgão regulatório, neste sentido.

O presente trabalho permitiu uma visão geral sobre o cenário dos produtos que já estão registrados no Brasil e podem oferecer risco a população. No levantamento de registros de formulações pediátricas realizado foi observado que até dezembro de 2018 foram registrados 498 medicamentos na forma líquida oral de uso pediátrico, deste total, 127 registros apresentaram etanol em suas formulações. Foi demonstrado que na maior parte dos casos falta racionalidade técnica no uso de etanol nos medicamentos pediátricos líquidos orais, considerando que apenas 1,6% dos medicamentos sintéticos, por exemplo, realmente necessitariam de etanol em suas formulações.

Nos passos iniciais da AIR foi identificado como problema regulatório a possibilidade de danos e agravos à saúde de pacientes pediátricos em decorrência da ingestão de etanol em medicamentos líquidos orais. Por meio da identificação das causas raízes regulatórias foram propostas soluções no sentido de que o uso etanol deveria ser proibido para crianças com até 5 anos e a partir de 6 anos, um limite máximo de 6 mg/Kg/dia de etanol seria razoável. Um período de uso de até 2 semanas seria aceitável. Também foi identificada a necessidade de se ampliar as informações sobre a quantidade de etanol e o risco associado ao seu consumo no material de bula e rotulagem dos medicamentos pediátricos líquidos orais contendo etanol.

7 PERSPECTIVAS

Em uma visão futura sugere-se que sejam seguidos os próximos passos da AIR, e deste modo, seriam envolvidos os diversos atores e com participação social ampla, por meio do recebimento de críticas, sugestões e contribuições de agentes diretamente interessados e do público em geral. Pode-se chegar a uma AIR completa, e, então, dar prosseguimento ao restante do ciclo regulatório.

8 REFERÊNCIAS

AAP. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Ethanol in liquid preparations intended for children, **Pediatrics**, vol. 73, n. 3, p. 405-407, 1984.

ABBOTT, 2015. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. **Bula do medicamento Vibral** aprovada pela Anvisa em 26 set. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 nov. 2018.

ABBVIE, 2018. AbbVie Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Norvir** aprovada pela Anvisa em 08 mai.2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

ACHÉ, 2016. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. **Bula do medicamento Nisulid** aprovada pela Anvisa em 12 nov. 2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 nov. 2018.

ALVEZ, F.N.R; PECI, A. Análise de Impacto Regulatório: uma nova ferramenta para a melhoria da regulação na Anvisa. **Revista de Saúde Pública**, Vol. 45, nº 4, p.802-5, 2011;

ANSM, 2006. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant. **The Recommendations on the ethanol threshold in oral liquid preparations administered to children** AFSSAPS. Disponível em: http://www.centres-antipoison.net/cctv/rapport_ethanol_cctv_2006.pdf Acesso em: 09 nov. 2018.

ANVISA, 2019. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa tem novo modelo regulatório**. Notícia publicada em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-tem-novo-modelo-regulatorio/219201?p_p_auth=HLar1Ebl&inheritRedirect=false. Acesso em: 16/04/2019.

ASPEN, 2013. Aspen Farmacêutica S/A. **Bula do medicamento Retemic**, notifica à Anvisa em 15 abr. 2013. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

BARCELOUX, D.G. **Medical toxicology of drug abuse: synthesized chemicals and psychoactive plants**. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken: New Jersey, p. 405, 2012.

BEHR, Ariel *et al*. Gestão da biblioteca escolar: metodologias, enfoques e aplicação de ferramentas de gestão e serviços de biblioteca. **Ci. Inf.**, Brasília, vol 37 nº 2, p 32-42, 2008.

BERMUDEZ, J.A. Z. *et al*. Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, Vol.23, n.6, p. 1937-1951, 2018.

BERVANGER, E.K., CARDOSO JÚNIOR, C.D.A. Análise dos Fatores que Afetam a Leitura e Interpretação da Bula em Moradores do Município De Cujubim-RO. **Rev Cient FAEMA: Revista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA**, Ariquemes, v. 9, n. ed esp, p. 484-490, 2018.

BRASIL 1976. Presidência da República Lei nº. 6360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 24 set. 1976.

BRASIL, 1990. Presidência da República Lei no. 8.078 de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 12 set. 1990.

BRASIL, 1994. Ministério do Trabalho. Portaria nº 25 de 29 de dezembro 1994. Modifica NR-5 e estabelece procedimentos para elaboração do mapa de riscos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 15 dez. 1995 (republicação).

BRASIL, 1999. Presidência da República Lei no. 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 11 fev. 1999.

BRASIL, 1999b. Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 27 jan. 1999.

BRASIL 2001. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº. 543 de 19 de abril de 2001. Determina a imediata proibição da presença do etanol na composição dos referidos medicamentos. DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 20 abr. 2001

BRASIL 2002. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº. 01 de 25 de janeiro de 2002. Mantém a proibição da presença de etanol em todos os produtos fortificantes, estimulantes de apetite e crescimento, e complementos de ferro conforme disposto na Resolução RE nº543/01 e dá outras providências. DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 28 jan. 2002.

BRASIL 2009. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 47 de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 19 jan. 2010 (republicação).

BRASIL 2010. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL 2010b. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1, 5.ed. Brasília: Anvisa, p.43. 2010.

BRASIL, 2014. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº. 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos

fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 14 maio 2014.

BRASIL 2015. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº. 34 de 07 de agosto de 2015. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos. DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 10 ago. 2015.

BRASIL, 2018. Presidência da República. **Diretrizes gerais e guia orientativo para elaboração de Análise de Impacto Regulatório – AIR** / Subchefia de Análise e Acompanhamento de Políticas Governamentais [et al.]. Brasília: 2018. 97 p.: il. Disponível em: http://www.casacivil.gov.br/regulacao/apresentacao-regulacao-pasta/comite-interministerial-de-governanca-aprova-as-diretrizes-gerais-e-roteiro-analitico-sugerido-para-analise-de-impacto-regulatorio-diretrizes-air-e-o-guia-orientativo-para-elaboracao-de-analise-de-impacto-regulatorio-guia-air/diretrizes_guia_air_cig_11junho2018.pdf. Acesso em: 05 nov. 2018.

BRASIL, 2018b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018. Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos gerais para melhoria da qualidade regulatória no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 20 dez. 2018 (republicação).

CARVALHO, Ana. C. B. *et al.* Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Rev. bras. farmacogn.**, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2008000200028&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 21 nov. 2018.

CASTRO J.C., *et al.* Adequação às faixas etárias pediátricas de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013. **einstein** (São Paulo). Vol.16, n.4, p. 1-8, 2018.

CEDERBAUM, I. A. Alcohol Metabolism. **Clinical Liver Disease**, vol.16, n. 4, p. 667-685, 2012.

CFM, 2004. Conselho Federal de Medicina. **Anvisa alerta sobre uso de Diclofenaco**. Notícia divulgada em 06 de abr. 2004 no endereço: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&id=4685, acesso em: 25 abr. 2019.

CHIKWAVA K, *et al.* Acute Ethanol Intoxication in a 7-Month-old Infant. **Pediat Development Pathol.** Vol.7, p. 400-402, 2004.

CISA 2018. Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. **Metabolismo do álcool**. Disponível em: <http://www.cisa.org.br/artigo/5536/metabolismo-alcool.php>. Acesso em: 23 out. 2018.

COMMITTEE ON DRUGS. Panel recommends limits on alcohol content of nonprescription products. **American Journal of Hospital Pharmacy**, vol.50, p. 400, 1993. In: *Pediatric Pharmacotherapy* vol.2 n.9, 1996. Disponível em: <https://med.virginia.edu/pediatrics/wp-content/uploads/sites/237/2015/12/199609.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2018.

CONSILIENT, 2017. Consilient Health (UK) Limited. **Bula do medicamento Dexamentasona** 4 mg comprimido. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.7395.pdf>. Acesso em 22 nov. 2018.

COSMED, 2015. Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A. **Bula do medicamento Celestone** aprovada pela Anvisa em 10 out. 2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

COSMED, 2018. Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A. **Bula do medicamento Celestamine** aprovada pela Anvisa em 30 abr. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 nov. 2018.

COSMED, 2018b. Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A. **Bula do medicamento Polaramine** aprovada pela Anvisa em 19 fev. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

DICOL 2012. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. **Ata da Reunião Ordinária** nº 13/2012. Pág.2, linhas 49-51. Poder Executivo, DF, Brasília, 17 abr. 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ac8698804bf6d329a6caffbc0f9d5b29/13_At+Site_17+abril+2012.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 30 ago. 2012.

DONARELLI, M.A. The interaction between alcohol and drugs. In: **Adverse Drug Reaction Bulletin**. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. n. 226. In: WANNMACHER, L. Interações de medicamentos com álcool: verdades e mitos. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*, vol.4, n.12, p.1-6, 2007. Disponível em: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339892860v4n12_interacoes_medicamentosas.pdf Acesso em: 14 nov. 2018.

SALES, E. Assembleia Legislativa de São Paulo. **Projeto de lei nº 0049/2003**. Proíbe a fabricação e comercialização de medicamentos e demais produtos denominados fitoterápicos, inclusive os "florais de Bach", que contenham álcool em sua fórmula. Disponível em: <https://www.al.sp.gov.br/propositura/?id=175325>, Acesso em: 23 abr. 2019.

EMA 2012. **European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use**. EMA/CHMP/QWP/ 805880/2012 Rev. 2. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf Acesso em: 07 nov. 2018.

EMA, 2014. Committee for Human Medicinal Products (CHMP/507988/2013). **Questions and answers on ethanol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use'** (CPMP/463/00). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162033.pdf. Acesso em: 08 nov. 2018.

EMA, 2016. Committee for Human Medicinal Products (EMA/CHMP/460886/2014). **Information in the package leaflet for fructose and sorbitol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use'** (CPMP/463/00 Rev. 1). Draft. Disponível em:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-fructose-sorbitol-context-revision-guideline-excipients-label/463/00-rev-1_en.pdf. Acesso em 15/04/2019.

FDA 1995. Food and Drug Administration. Over-the-Counter Drug Products Intended for Oral Ingestion that Contain Alcohol. 21 CFR Part 328. **Federal Register**, vol.60, n. 48, p. 13590-13595, 13 mar. 1995. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=328&showFR=1>. Acesso em: 09 nov. 2018.

FDA, 2011. Food and Drug Administration. **Drug safety communication: serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ritonavir) oral solution**. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm246002.htm>. Acesso em 09 nov. 2018.

FORD J. B., *et al.* Elimination Kinetics of Ethanol in a 5-Week-Old Infant and a Literature Review of Infant Ethanol Pharmacokinetics. Hindawi Publishing Corporation. **Case Reports in Medicine** Vol. 2013, Article ID 250716, 3 p. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/250716>

GERMED, 2014. Germed Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Ciclosporina** notificado à Anvisa em 05 dez. 2014. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

GOSCH, M. C., STROBEL NETO, W. Estimulando o interesse e a compreensão na leitura de bulas de medicamentos através do design da informação. **5º GAMPI Plural**, 2015, UNIVILLE, Joinville, SC. Disponível em: http://pdf.blucher.com.br.s3-sa-east-1.amazonaws.com/designproceedings/gamp2015/AC_T1_04.pdf, Acesso em: 21 maio 2019.

IDEC, 2017. **Conquista**. Matéria publicada em 24 jul. 2017 em: <https://idec.org.br/http%3A/www.idec.org.br/o-idec/vitorias%3Fid%3D16>, Acesso em: 25 abr. 2019.

JANSSEN, 2018. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Tylenol** notificada à Anvisa em 09 mar. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 nov. 2018.

JANSSEN, 2018B. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Haldol** aprovada pela Anvisa em 04 mai. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

JELVEGHARI, M., NOKHODCHI, A. Development and Chemical Stability Studies of Alcohol-Free Phenobarbital Solution for Use in Pediatrics: a Technical Note. **AAPS PharmSciTech**, vol. 9, n. 3, p. 939-943, Sep. 2008.

JONES, D.S. **Pharmaceutics - Dosage Form and Design**. 1.ed. London: Pharmaceutical Press, 2008. 19 p.

JUTLEY, H., CHRISTIANSEN, N. Alcohol exposure in neonatal intensive care patients. **Archives of Disease in Childhood**, vol.99, n.8, (posters) p.5, 2013.

KANDI, S. *et al.* Alcoholism and Its Relation to Hypoglycemia – An Overview. **American Journal of Medicine Studies**, Vol. 2, No. 3, p.46-49, 2014.

LEUNG, A.K. Ethyl alcohol ingestion in children. A 15-year review. **Clinical Pediatrics (Phila)**, vol. 25, n. 12, p.617-619, 1986.

CARNEIRO, L.M.V., DIÓGENES, J.P.L., VASCONCELOS, S.M.M., ARAGÃO, G.F., NORONHA, E.C., GOMES, P.B., VIANA, G.S.B. Behavioral and neurochemical effects on rat offspring after prenatal exposure to ethanol. **Neurotoxicology and Teratology**. Vol. 27, NO. 4, p. 585-592, 2005.

LOPEZ, F.L., *et al.*, Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. **Expert Opin. Drug Deliv.**, vol.12, n.11, p.1727-174, 2015.

MALDONADO, S. SCHAUFELBERGER, D. Pediatric formulations. **American Pharmaceutical Review**. 2011. Disponível em: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/37186-Pediatric-Formulations/> Acessado em: 15/04/2019.

MAREK, E. & KRAFT W.K. Ethanol Pharmacokinetics in Neonates and Infants. **Current Therapeutic Research**, vol. 76, p. 90–97, 2014.

MAREK, E., *et al.*, Ethanol Pharmacokinetics in Neonates Secondary to Medication Administration. **Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics Posters**. 1. 2015. Disponível em: <http://jdc.jefferson.edu/petposters/1>

MOHSENI, S. Neurologic damage in hypoglycemia. **Handbook of Clinical Neurology**. Vol. 126, p. 513-532, 2014.

MURPHY, J.E. **Clinical Pharmacokinetics**. American Society of Health-System Pharmacists, Inc.: Bethesda, Maryland, 6th ed. p. 69, 2017.

NAHATA, M. C. Safety of “inert” additives or excipients in pediatric medicines. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, vol. 94, p. F392-F393, 2009.

NIAAA, 2007, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. **Alcohol Alert**. N. 72, July 2007. Disponível em: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa72/aa72.htm>. Acesso em 11 abr. 2019.

NOVARTIS, 2017. Novartis Biociências S.A. **Bula do medicamento Trileptal** aprovada pela Anvisa em 14 ago. 2017. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 nov. 2018.

PANDYA, H.C. *et al.* Essential medicines containing ethanol elevate blood acetaldehyde concentrations in neonates. **European Journal of Pediatrics**, vol. 175, p.841-847, 2016.

PAUMGARTTEN, F.J.R. 1995. **Parecer CREMERJ nº 26/95**. Câmara Técnica de Farmacologia e Toxicologia. Embriaguez em decorrência do uso de Biotônico Fontoura. Disponível em:

http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CRMRJ/pareceres/1995/26_1995.htm, Acesso em: 23 abr. 2019.

PIFFERI,G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. **II Farmaco**, vol. 54, p. 1–14, 1999.

PIKKARAINEN, P.H.; RAIHA, N.C.R. Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver. **Pediatr Res**, vol.1, p. 165-168, 1967.

PRESCRIRE. OTC drug sales authorised in France. **Prescrire International**, Vol. 17, n° 98, p. 261, 2008.

RAGAN, F.A. JR; SAMUELS, M.S.; HITE, A.S. Ethanol ingestion in children: a five-year review. **JAMA**, vol. 242, p. 2787-2788, 1979.

RIGOTTO, G. C., OLIVEIRA, R. R., JÚNIOR, A. T. T., & MUNIS DE SOUZA, J. A Bula de Medicamentos: A Importância da Leitura das Bulas. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, vol.7, n.1, p. 16-26, 2016.

ROWE, R. C; SHESKEY, P. J; QUINN, M. E; **Handbook of pharmaceutical excipients**. American Pharmacists Association. 6th ed. London; Chicago: Washington, DC: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association, 6 th ed. p. 17, 2009.

SAHPRA, 2003. Medicines Control Council. Department of Health – Republic of South Africa. **Alcohol Content of Medicines**. Guidelines – Human Medicines - 2.03. Disponível em: <https://www.sahpra.org.za/documents/cb067bfb2.03AlcoholcontentDec03.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2018.

FAMHP, 2010. Federal Agency for Medicines and Health Products. **FAMHP POSITION ON ETHANOL CONTENT IN MEDICINAL PRODUCTS USED IN CHILDREN** (including herbal medicinal products and homeopathic medicinal products). Version 19/03/2010. Disponível em: <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/Ethanol%20in%20Children-position-FAMHP-2010-06-22.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2018.

REDEGNI, 2015. **Biotônico Fontoura Pode Ter Contribuído Para Uma Geração De Dependentes De Álcool**. Notícia disponível em: <http://www.portaldn7.com.br/noticias/biotonico-fontoura-pode-ter-contribuido-para-uma-geracao-de-dependentes-de-alcool/>, Acesso em: 23 abr. 2019.

SANOFI, 2013. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Neozine** aprovada pela Anvisa em 26 jul. 2013. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

SANOFI, 2014. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Digesan** aprovada pela Anvisa em 09 abr. 2014. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 nov. 2018.

SANOFI, 2014. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Profenid** aprovada pela Anvisa em 09 dez. 2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 nov. 2018.

SANOFI, 2018. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Novalgina** aprovada pela Anvisa em 01 ago. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 nov. 2018.

SANOFI, 2018b. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Amplictil** aprovada pela Anvisa em 03 ago. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

SANOFI, 2018c. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Gadernal** aprovada pela Anvisa em 29 jan. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

SANOFI, 2018d. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento Neuleptil** aprovada pela Anvisa em 01 jan. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

SANTOS, L.; TORRIANI, M.S.; BARROS, E. Segurança na administração de medicamentos em pediatria. In: CARVALHO, P.R.A. *et al.* **Medicamentos de A a Z** – 2012 -2013, Porto Alegre: Artmed, 2012. 31 p.

SBD, 2017. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Hipoglicemia**. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/hipoglicemia>. Acesso em: 11 abr. 2019.

SBP, 2017. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Documento da SBP garante que a maior parte dos medicamentos usados pelas mães não deve interferir na amamentação**. Notícia de 31 ago. 2017, disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/documento-da-sbp-garante-que-a-maior-parte-dos-medicamentos-usados-pelas-maes-nao-deve-interferir-na-amamentacao/>, acesso em: 25 abr. 2019.

SCHLATTER J. **Préparations orales liquides en pédiatrie**. Paris: Springer, 2000. 83-84 p.

SENA, L.C.S. *et al.* Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**. Vol.5, n. 4, p. 25-34, 2014.

SEOANE, A.F., FORTES, P.A.C. Percepção de médicos e enfermeiros de unidades de assistência médica ambulatorial sobre humanização nos serviços de saúde. **Saúde Soc. São Paulo**, v.23, n.4, p.1408-1416, 2014.

STRICKLEY, R.G. Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. **Pharmaceutical Research**, vol. 21, n. 2, p. 203-207, 2004.

TAKEDA, 2016. Takeda Pharma Ltda. **Bula do medicamento Dramin B6** aprovada pela Anvisa em 02 set. 2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 nov. 2018.

TOVEY C., RANA P.S.J.B., ANDERSON D.J. Alcohol intoxication in a toddler. **J Accid Emerg Med**; vol.15, p.69-70, 1998.

UNIÃO, 2014. União Química Farmacêutica Nacional S/A. **Bula do medicamento Cloridrato de Clobutinol associado com Succinato de Doxilamina** notificado à Anvisa em 12 mar. 2014. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 22 nov. 2018.

VALEANT, 2014. Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda. **Bula do medicamento Zaditen** protocolada na Anvisa em 30 jun. 2014.

VALEUR, K.S. *et al.* The Cumulative Daily Tolerance Levels of Potentially Toxic Excipients Ethanol and Propylene Glycol Are Commonly Exceeded in Neonates and Infants. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, vol. 122, 523–530, 2018.

WANNMACHER, L. Interações de medicamentos com álcool: verdades e mitos. **Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados**. Vol.4, n.12, 2007. Disponível em: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339892860v4n12_interacoes_medicamentosas.pdf. Acesso em: 21 maio 2019.

WEATHERMON, R.; CRABB, D.W. Alcohol and Medication Interactions. **Alcohol Research & Health**, vol. 23, n. 1, p. 40-54, 1999. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 14 nov. 2018.

WHO, 1999. **World Health Organization (WHO) Global Status Report**. Geneva, Switzerland: WHO, Substance Abuse Department; 1999. Disponível em: https://www.who.int/substance_abuse/publications/en/GlobalAlcohol_overview.pdf Acesso em: 23 de abr. 2019.

WHO, 2012. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-sixth report. Annex 5: **Development of pediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development**. WHO Technical Report Series No. 970, p.197-225, 2012.

ZUCCOTTI GV; FABIANO V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. **Expert. Opin. Drug Saf.**, vol.10, n.4, p.499-502, 2011.