



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Medicina Social

Priscila Ghelman

**O que é bom para tosse? Uma perspectiva médico-sociológica
sobre os remédios para tratar tosse e resfriado em pediatria**

Rio de Janeiro
2020

Priscila Ghelman

O que é bom para tosse? Uma perspectiva médico-sociológica sobre os remédios para tratar tosse e resfriado em pediatria

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, área de concentração Ciências Humanas e Saúde da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra Rafaela Teixeira Zorzanelli

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

G 412 Ghelman, Priscila

O que é bom para tosse? Uma perspectiva médico-sociológica sobre os remédios para tratar tosse e resfriado em pediatria / Priscila Ghelman – 2020.

128 f.

Orientadora: Rafaela Teixeira Zorzanelli

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Tosse – Teses. 2. Automedicação – Teses. 3. Pediatria – Teses. 4. Antropologia médica – Teses. I. Zorzanelli, Rafaela Teixeira. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 615:572

Bibliotecária: Joice Soltosky Cunha – CRB 7 5946

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Priscila Ghelman

O que é bom para tosse? Uma perspectiva médico-sociológica sobre os remédios para tratar tosse e resfriado em pediatria

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 19 de agosto de 2020.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra Rafaela Teixeira Zorzanelli
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr Rogerio Lopes Azize
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof.^a Dra Jane Araujo Russo
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr Camilo Venturi
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Rio de Janeiro

2020

AGRADECIMENTOS

Após dois anos intensos de mestrado, gostaria de agradecer especialmente a algumas pessoas que me acompanharam durante toda essa jornada e foram fundamentais para a concretização de mais esse sonho.

É com imensa emoção e sinceridade que faço esse agradecimento para evidenciar aqui toda a minha gratidão. Tenham certeza que vocês também são parte integrante dessa conquista!

Primeiramente, agradeço imensamente a minha família por todo o apoio, carinho e paciência durante o decorrer desse processo - em especial, meus pais Maurício e Regina, minha irmã Alessandra e, sobretudo, minha avó Sônia - um anjo que sempre esteve e estará comigo e para quem dedico essa dissertação. Obrigada por desejarem sempre o melhor para mim, pelo esforço que fizeram para que eu pudesse superar cada obstáculo em meu caminho e chegar aqui e, principalmente, pelo amor imenso que vocês têm por mim. Em segundo lugar, gostaria de agradecer ao meu marido Vinícius por estar do meu lado em todos os momentos, aturar todas as minhas angústias e ler e reler meu trabalho várias vezes para me dar dicas de como melhorá-lo. Você foi muito importante nesse processo! Obrigado por tudo! Te amo!

Por último, mas não menos importante, agradeço ao meu amigo Rafael e minha amiga Denise a quem eu devo imensamente por toda a ajuda dada no meu trabalho com vários conselhos valiosos e sempre muita disposição para ajudar. Vocês me tranquilizaram muito e me deram confiança para terminar mais este sonho. Muito obrigada!

RESUMO

GHELMAN, Priscila. *O que é bom para tosse? Uma perspectiva médico-sociológica sobre os remédios para tratar tosse e resfriado em pediatria*. 2020. 128 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

As medicações para tosse e resfriados são amplamente conhecidos e utilizados pela população brasileira. O objetivo dessa dissertação é entender por que essas medicações são tão populares apesar das preocupações médicas a respeito do seu uso em crianças. A metodologia utilizada foi a busca de evidências científicas sobre o padrão de segurança e eficácia dessas substâncias, além do fichamento e análise de uma reunião ocorrida em 2008 pelo *Food and Drugs Administration*. Também foram utilizados autores da filosofia e sociologia para analisar os resultados encontrados como Van der Geest, Fernando Lefèvre, Philippe Pignarre e Georges Canguilhem. Os resultados obtidos indicam que essas substâncias são utilizadas pelo seu potencial sedativo em diversos casos; o estudo não encontrou evidências médicas que sustentem o uso das medicações no ponto de vista biomédico baseado em eficácia e padrão de segurança. No entanto, a análise sociológica permitiu a elaboração de que esses medicamentos assumem o papel de cuidado médico, atribuindo valores simbólicos para os processos que envolvem os quadros de resfriado e gripe. A conclusão do estudo permite afirmar que um olhar exclusivamente bioquímico sobre a substância é insuficiente se quisermos compreender o lugar social desses medicamentos, suas formas de uso e os sentidos a eles atribuídos. Os xaropes, como essa pesquisa optou por nomear genericamente essas medicações apesar do seu efeito bioquímico questionável, são capazes de exercer grande impacto nas atribuições simbólicas de doença e cura.

Palavras-chave: Tosse. Medicamentos sem prescrição. Pediatria. Antropologia dos medicamentos

ABSTRACT

GHELMAN, Priscila. *O que é bom para tosse? Uma perspectiva médico-sociológica sobre os remédios para tratar tosse e resfriado em pediatria*. 2020. 128 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

The medications for cough and cold are widely known and used by Brazilian population. The purpose of this dissertation is to understand why these medications are so popular despite medical concerns about their use in children. The methodology used was the search for scientific evidence on safety and efficacy of these substances, in addition to the record and analysis of a meeting that took place in 2008 by the Food and Drugs Administration. Philosophy and sociology authors were also used to analyze the results found, such as Van der Geest, Fernando Lefèvre, Philippe Pignarre and Georges Canguilhem. The results obtained were that these substances are used due their sedative potential in several cases; the study found no medical evidence to support the use of medications in the biomedical point of view based on efficacy and safety concerns. However, the sociological analysis allowed the elaboration that these drugs assume the role of medical care, attributing symbolic values to cold and flu processes. The conclusion of the study allows us to affirm that the exclusive biochemical view of the substance is insufficient to understand the social place of these medications, their kinds of use and their meanings. Syrups, as this research chose to name these medications generically, even though they have a questionable biochemical effect, are capable of having a great impact on the symbolic attributions of disease and cure.

Keywords: Cough. Over the Counter products. Pediatrics. Anthropology of pharmaceuticals.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Peça publicitária presente no final do Formulário de Terapêutica Infantil.....	17
Tabela 1 -	Hierarquia da força das evidências para prevenção e decisões de tratamento.....	23
Tabela 2 -	Linha do tempo de eventos relacionados a regulação pelo FDA de medicamentos para tosse e resfriado.....	32
Tabela 3 -	Perguntas feitas pelo FDA.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPCA	<i>Best Pharmaceuticals for Children Act</i>
CHPA	<i>Consumer Healthcare Products Association</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MMWR	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>
MS	Ministério da Saúde
NBCI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NDA	<i>New Drug Application</i>
OTC	<i>Over-the-counter</i>
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNB	Universidade de Brasília
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	9
1	MÉTODO	12
2	BREVE HISTÓRICO DOS XAROPES UTILIZADOS EM CRIANÇAS DO SÉCULO XIX AOS DIAS ATUAIS	14
2.1	As contribuições de Santos Moreira e Fernandes Figueira	14
2.2	Um panorama sobre o Brasil atual e o uso de antitussígenos	22
2.3	O que a Medicina Baseada em Evidências tem a dizer sobre os xaropes?	26
2.4	Vozes dissidentes e ruídos aos quais é preciso ouvir: relato de uma médica	31
3	O DEBATE PÚBLICO INTERNACIONAL SOBRE OS XAROPES: UMA ANÁLISE DO DEBATE REALIZADO NA FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION	34
3.1	As agências regulatórias	34
3.2	Reunião do FDA: apresentação dos profissionais pró-proibição de OTCs para tosse e resfriado em menores de seis anos	41
3.3	Reunião do FDA: as falas dos profissionais patrocinados pela indústria farmacêutica	68
4	O QUE A PERSPECTIVA DA ANTROPOLOGIA DOS MEDICAMENTOS ACRESCENTA NA COMPREENSÃO ACERCA DO USO DE XAROPES	92
4.1	Medicamento ou Placebo?	92
4.2	O Lugar do Médico e do Medicamento	97
4.3	A Norma e a Doença	101
4.4	O Capitalismo e o Medicamento como Símbolo Social	103
	CONCLUSÃO	113
	APÊNDICE – Minibiografia dos palestrantes da reunião do FDA	117

ANEXO – Perguntas feitas pelo FDA.....	121
REFERÊNCIAS.....	122

INTRODUÇÃO

Os xaropes para tosse são medicamentos amplamente utilizados no Brasil e em diversos países, e são o principal produto de escolha para tratar tosse e resfriados em crianças. Nesse contexto, eles se apresentam como substâncias envolvidas em diversas disputas de entendimentos e orientações relacionadas ao seu uso e prescrição. Múltiplos agentes atuam como protagonistas que legitimam ou desautorizam as recomendações pediátricas sobre a utilização de xaropes. Esses interesses, muitas vezes conflitantes, ficam explícitos nas falas reproduzidas tanto pelos profissionais de saúde quanto pelos representantes da indústria farmacêutica que comercializam essas substâncias.

Baseado na intensa presença desse tipo de medicamento no nosso cotidiano, surgiu a dúvida de quais são os agentes e fatores que levam os pais a administrarem essas substâncias em seus filhos, ou o que leva um médico a prescrever essa substância, ou ainda, por que ela é comercializada com o aval institucional das agências reguladoras?

Para responder esses questionamentos, essa dissertação se propõe a investigar de forma sistemática e organizada alguns aspectos que permeiam o uso dessas substâncias com objetivo de desenhar um panorama geral sobre o assunto e explorar as articulações entre diferentes discursos de um tipo de medicação cujo uso é extensamente difundido e muitas vezes desacompanhado de maiores reflexões sobre os motivos que incentivam o uso ou por quais processos históricos e regulatórios esses medicamentos passaram antes de chegarem ao consumidor.

Eu sou médica pediatra e trabalhei durante 8 anos com pediatria geral divididos entre estágios, residência médica e atendimentos ambulatoriais e de emergência pediátrica. Durante a residência, nunca prescrevi tais medicamentos. Nos era ensinado a não fazer isso e como trabalhava em um hospital militar não havia pressão da família dos pacientes a respeito das condutas médicas. O chefe de serviço de pediatria, ao invés de prescrever remédios escrevia “parabéns” no receituário e carimbava embaixo quando o paciente se apresentava com quadros benignos e autolimitados, como é o caso dos resfriados.

Nem sempre foi uma decisão fácil não prescrever xaropes. Trabalhei durante 5 anos em um serviço de pediatria privado e, muitas vezes, a principal intenção da família na consulta era receber a orientação das doses da medicação, nesses casos não prescrever se tornava uma tarefa de quebra transitória e imediata da relação médico-paciente. Essa relação poderia ser resgatada, por vezes, durante a consulta quando eu explicava os motivos de não prescrever tais drogas e isso retomava a confiança dos pais dos pacientes. Porém, outras vezes, a ação de não prescrever os xaropes tornava a quebra da relação irreversível, tal é a grandiosidade da crença de determinadas famílias no efeito benéfico dessas drogas.

Eu atendi na emergência pediátrica, em 2017, uma criança de 8 anos de idade com relato na ficha médica de alergia a acetilcisteína. A criança tinha atraso de desenvolvimento grave, a mãe contou que quando o filho tinha 1 mês de idade, ela levou no médico da família com sintomas de tosse e após administrar acetilcisteína recomendada pelo médico, a criança evoluiu com insuficiência respiratória, seguida de duas paradas cardíacas. Ela permaneceu alguns meses internada em UTI e se desenvolveu com muitas sequelas neurológicas. Essa mãe me contou ainda que quando levou a receita ao hospital, eles retiveram o papel contendo a prescrição e posteriormente ela foi informada que o mesmo foi perdido.

A minha experiência profissional me despertou a curiosidade de entender porque essas medicações são tão valorizadas pelos pais dos pacientes e porque existe uma dificuldade tão grande por parte dos pediatras de abandonar a prática de prescrever xaropes. Esses questionamentos me levaram às pesquisas que resultaram nessa dissertação, através do material analisado serão esclarecidos alguns aspectos relacionados ao uso dessas substâncias.

Essa pesquisa está dividida em três capítulos. No capítulo 1, será feito um paralelo da situação atual das substâncias com o posicionamento sobre o assunto há 100 anos atrás, a partir de um manual de drogas terapêuticas de 1920 escrito por Santos Moreira com prefácio e revisão do Professor Fernandes Figueira. Em seguida, será feito um panorama da situação dos xaropes no Brasil atual, tanto em relação ao padrão de uso nas cidades brasileiras, quanto em relação ao perfil de toxicidade desses produtos.

Mais adiante, temos uma breve revisão das principais publicações de periódicos que utilizam a perspectiva da Medicina Baseada em Evidências (MBE). O objetivo dessa revisão é orientar o leitor sobre o que a medicina moderna está produzindo em termos de conhecimento científico sobre o assunto, e quais seriam as conclusões desse campo científico sobre o tema. Para finalizar o capítulo um, apresento um comentário destacado de um dos sites de publicações da MBE que traz um exemplo de como os profissionais de saúde compreendem e assimilam o conhecimento trazido por essas pesquisas baseada em evidências. O objetivo é exemplificar o sistema de justificativa de vozes dissonantes, evidenciando que não existe uma homogeneidade no campo.

O segundo capítulo tem como objetivo explorar mais profundamente a visão dos médicos clínicos, pesquisadores e formadores de opinião sobre qual o entendimento que esses profissionais possuem acerca dos xaropes, através dos pontos de vista defendidos por eles durante um debate sobre o tema. Ainda nesse capítulo serão reveladas as estratégias utilizadas pela indústria farmacêutica para manter a livre comercialização de seus produtos. Com essa finalidade, foi analisada uma reunião a respeito do tema, que aconteceu em 2008 na *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos. Nessa reunião, que contou inclusive com a presença de dois advogados, é possível perceber os caminhos legais que as drogas lícitas precisam percorrer para sua aprovação e regulamentação. Além disso, foi analisado o site dos representantes da indústria farmacêutica para expor os argumentos que eles usam para defender os seus produtos.

Ainda nessa reunião, foram analisados os valores éticos, morais e a motivação de cada um dos agentes, trazendo uma visão de como as medicações brotam no imaginário de quem está no topo da cadeia hierárquica: os pesquisadores mais conceituados, a agência regulatória de maior prestígio no mundo e a indústria mais rentável do planeta. Também serão analisados nesse capítulo o breve material disponível sobre o assunto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Por fim, o terceiro e último capítulo se dispõe a analisar o conteúdo trazido pelos capítulos anteriores a partir do referencial teórico discutido por Van der Geest, Philippe Pignarre, Georges Canguilhem e Fernando Lefèvre. Primeiramente, será explorado o conceito de valor simbólico discutido por Van der Geest e Lefèvre, em seguida teremos

a análise interessante que Pignarre traz sobre o efeito placebo. Também serão objetos dessa pesquisa os valores de saúde e doença abordados por Canguilhem e o aspecto mercadológico do medicamento discutido por Lefèvre.

Sendo assim, através da produção teórica desses autores serão explorados os conceitos de eficácia, efeito placebo e a simbologia que envolve o emprego de medicamentos. Também serão abordados o sentido metafórico e metonímico da substância, a partir do seu lugar central no cuidado de saúde. Através do olhar abrangente desses teóricos, essa pesquisa se propõe a trazer elucidações sobre os deslocamentos das substâncias em diferentes sentidos e contextos dependendo do emaranhado social e simbólico que o rodeiam.

Dessa forma, os três capítulos apresentam perspectivas distintas do mesmo objeto de estudo: por que utilizamos xaropes para tosse em crianças? Van der Geest e Whyte (2011), no seu ensaio, dizem que os medicamentos são bons objetos para se pensar. É possível afirmar que, de forma mais direcionada, os xaropes são excelentes substâncias para se refletir sobre o papel social que os medicamentos desempenham nas nossas vidas.

Método

Na pesquisa bibliográfica, as fontes consultadas foram a Scielo, a Biblioteca Virtual em Saúde e a LILACS em busca de informações sobre eficácia, padrão de uso e efeitos colaterais. As palavras chaves utilizadas foram: *Antitussive Agents, Nonprescription Drugs, Infant, Child/Preschool, Common Cold e Cough*. Também foram utilizados a biblioteca digital Cochrane e o Pubmed foram utilizadas as palavras chaves: *health child, cough e drug* no período de 2000 até 2020.

Esses estudos específicos sobre a eficácia e segurança dos xaropes são importantes para embasar o debate que será apresentado depois: durante a reunião do FDA e no diálogo com os autores do terceiro capítulo. Sendo assim, a busca por esses estudos teve como objetivo apresentar a grande contradição que existe entre o que o universo de pesquisa compreende sobre o tema e o que existe na prática médica sobre o uso dessas substâncias.

Utilizou-se também como fonte uma monografia do FDA, intitulada *Part 15 hearing on over the counter cough and cold medications for pediatric uses*, e publicada em outubro de 2008, sobre o uso pediátrico de medicações para tosse e resfriado. Esse documento foi utilizado pois a busca por documentos brasileiros sobre o assunto resultou em pouco material relevante, apenas um documento sobre um painel de anti-gripais de 2003 na ANVISA.

Realizei buscas na revista *Social Science and Medicine*, considerando tal periódico uma importante fonte na área das ciências sociais e humanas. Foram pesquisados os termos “medicamentos, drogas” e “percepção, representação, antropologia dos medicamentos”. Porém encontrei apenas artigos sobre padrão de uso dos xaropes como: uso de medicamentos off-label na Nigéria, uso de medicamentos proibidos ou em desuso no ocidente pela população indiana, auto-medicação na Índia e no Quênia e comparação entre situação socioeconômica das mães, uso de medicamentos em crianças, entre outros. No entanto, não foi encontrada nenhuma análise sociológica sobre o assunto e, por isso, a maioria desses estudos não foram utilizados nessa pesquisa.

Essa pesquisa utilizou publicações de Medicina Baseada em Evidências para compreender melhor a recomendação, ou não, de utilizar xaropes para tosse em crianças. As pesquisas encontradas em bases científicas serão valoradas pela sua ordem cronológica, número de amostras estudadas e impacto na prática médica.

1 BREVE HISTÓRICO DOS XAROPES UTILIZADOS EM CRIANÇAS DO SÉCULO XIX AOS DIAS ATUAIS

Nesse capítulo serão abordados como os xaropes se inserem na sociedade brasileira a partir do ponto de vista médico, iniciando nas primeiras ponderações sobre essas formulações no final do século XIX até os estudos recentes sobre padrão de uso e intoxicação na sociedade brasileira, passando pelas recomendações atuais da Medicina Baseada em evidências até, por fim, exemplificar como essa construção de conhecimento é assimilada por um prescritor médico.

Esse percurso foi escolhido para construir um panorama, historicamente contextualizado, sobre o uso dessas substâncias, já que cada um desses caminhos metodológicos compõe uma parte do que pode ser considerado o entendimento sobre o uso desses medicamentos tão populares e assimilados pelo imaginário coletivo.

1.1 As contribuições de Santos Moreira e Fernandes Figueira

As primeiras formulações farmacêuticas patenteadas para uso pediátrico começaram a circular no final do século XIX. Um dos grandes problemas relacionados ao cuidado de saúde em crianças foi o desconforto e irritabilidade causados pela erupção dos dentes nos bebês. Com o objetivo de tratar essa enfermidade foram utilizados produtos contendo ópio, morfina, álcool e mercúrio, substâncias que prometiam aliviar os sintomas de dor e desconforto nessas pessoas (ALLOTEY, REIDPATH, ELISHA, 2004).

A tosse e os distúrbios de sono também eram alvo de intervenção farmacológica. Uma Comissão Real Australiana em 1907 identificou que 15.000 crianças foram mortas por ano devido ao uso de xaropes e similares na época (ALLOTEY, REIDPATH, ELISHA, 2004). As substâncias contidas nesses xaropes são pouco toleradas pelas crianças: elas podem causar sedação, hemorragias, depressão respiratória e morte. O uso de preparações em forma de xaropes, ainda que em formulações menos perigosas, é extensamente incentivado nos dias de hoje.

Esse encorajamento acontece principalmente pela atividade mercadológica da indústria farmacêutica. A população frequentemente entra em contato com doses, marcas e usos clínicos das formulações para tosse e resfriados através da veiculação de propaganda pelas mídias digitais, televisão, rádio, entre outras.

Existe uma tensão entre esse interesse da indústria farmacêutica e os protocolos atuais de exercício da medicina no Brasil e em outros lugares do mundo. Para esclarecer e destrinchar o novelo que entrelaça esses posicionamentos é necessário pensar em como a medicina no Brasil se metamorfoseou até os parâmetros atuais.

No Brasil, no início do século XX, se consolidou uma tentativa da comunidade médica de se opor à medicina de caráter experimental, aproximando a medicina da abordagem científica positivista. Esse movimento enaltecia o conhecimento médico contrapondo esse às práticas terapêuticas populares e religiosas. O aumento do controle médico sobre os hábitos populares transcorreu paralelo ao esforço de dominar aspectos políticos da sociedade. Um exemplo marcante desse esforço foi a discriminação das toxicomanias, como doenças a serem tratadas, uma forma de evitar que os hábitos de consumo recreativo de drogas pelas elites se disseminassem pelas classes populares (TORCATO, 2018).

A prática liberal da medicina, a atividade autônoma e individualizante do exercício médico foi progressivamente substituída por uma medicina mais totalizante. Essa busca por novos espaços de atuação culminou na leitura de hábitos de vida sobre um viés medicalizante, ou seja, ações comuns como sono, alimentação e higiene pessoal passaram a ter, cada vez mais, uma leitura biomédica. Nessa época a medicina também passou a se ocupar mais de permear e exercer até certo ponto, controle das instituições tradicionais (TORCATO, 2018).

Foucault (1976) também analisou profundamente essa expansão da medicina, principalmente a partir da segunda metade do século XVIII. Nessa época a medicina passou a se ocupar de domínios além do cuidado direto dos doentes como inserção de médicos na política, preocupação com medicina urbana e surgimento da medicina Estatal e da polícia médica. Além disso, a medicina se ocupava de processos burocráticos como registros de dados populacionais e relações estatísticas.

Até hoje, a medicina se ocupa de diversos assuntos de relevância extrema ao Estado, como, por exemplo, as intervenções nas relações de trabalho através de programas de saúde do trabalhador, segurança no trabalho e controle de doenças ocupacionais. Além disso, há uma penetração de agentes de saúde no exercício da política, em questões como gestão, saneamento básico, legislação, entre outras. Esses são exemplos que estão longe de traduzir o alcance que tem a medicina no mundo atual. É possível afirmar que, seja qual for a pauta, existe um olhar biomedicalizante sobre a questão.

Muito antes, porém, de ocupar esse lugar de destaque na organização social, a medicina era reduzida ao cuidado direto do médico com o paciente. Do século XVIII até metade do século XX, os formulários nos trazem uma boa aproximação da forma pela qual a medicina ocidental era praticada (TORCATO, 2018).

Os formulários terapêuticos consistiam em livros de receitas de como preparar medicações indicando as dosagens de cada substância ativa e seus veículos e só foram abandonados quando os medicamentos deixaram a sua essência artesanal para se tornarem objeto do monopólio da gigante indústria farmacêutica (TORCATO, 2018).

É interessante pensar na história da medicina através desse elemento porque apesar da medicina ter se transformado nessa gigante e multifacetada estrutura de poder, a relação dos medicamentos com o cuidado, saúde e cura daquela época ainda apresentam muita proximidade do que pode ser observado hoje em dia em relação aos xaropes para tratar tosse e resfriados.

Esses formulários eram mal vistos pela comunidade médica, tanto pelas discussões acerca de seu conteúdo, tanto por disseminarem o conhecimento médico, facilitando o acesso leigo às diversas formas de se preparar medicações. Apesar disso, Fernandes Figueira, importante pediatra na história do Brasil, escreveu o prefácio do *Formulario de Therapeutica Infantil*, em 1918, legitimando a importância dessas publicações para a prática médica e nos fornecendo um retrato de quais eram as disputas e entendimentos a respeito das medicações para crianças em sua época (TORCATO, 2018).

Atualmente, é possível traçar um paralelo desses temores com a padronização da prática médica imposta pela Medicina Baseada em Evidências. Da mesma forma que um manual de medicamentos horizontaliza a prática médica, permitindo que elas sejam executadas na ausência da figura do médico, os protocolos médicos também colocam o médico em um lugar periférico ao cuidado. O médico com pouco poder de decisão deixa de ser um profissional que se valerá de sua experiência clínica e estudos para se tornar um mero executante de ordens, diminuindo o seu protagonismo e podendo ser mais facilmente substituído, até mesmo por um sistema operacional.

Apesar disso, protocolos de cuidados e bulários cumprem um importante papel de unificar a prática médica evitando que técnicas inadequadas, perigosas ou ineficazes sejam realizadas sob o aval da legitimidade da medicina. E foi nessa intenção que o *Formulario de Therapeutica Infantil* foi publicado, como será indicado a seguir. Destaco que será dado uma ênfase maior ao prefácio do que ao restante do livro, justamente pelo seu tom de manifesto e insatisfação com a prática de medicação para as crianças da época.

Uma das justificativas para a execução do formulário apresentadas logo na introdução seria a grande variação de doses tanto em textos de referência quanto na prática clínica registrada em receituários e arquivos das policlínicas. É citado como exemplo a diferença nas indicações de benzoato de sódio que variavam de 5 a 50 centigramas por ano de idade da criança dependendo da fonte consultada (MOREIRA, 1920).

A avaliação de uma criança para a elaboração do remédio ser feita pela idade em anos ao invés do peso, também foram problematizadas devido à grande variação desses parâmetros na população pediátrica e ao fato de que a curva de crescimento de peso e a progressão anual da idade não apresentam entre si uma relação de proporção, ou seja, uma criança de 10 anos não é 10 vezes mais pesada que uma criança de um ano. Essas medidas resultavam, segundo A.A. Moreira (1920), autor do Formulário, em prescrições ora demasiado fracas para atingir seus resultados benéficos, ora muito perigosas e acompanhadas de reações adversas preocupantes.

Ao final da introdução, Moreira faz um extenso agradecimento ao professor Fernandes Figueira, enaltecendo como a presença do mestre estimulou os profissionais a produzirem receitas mais simples com menor número de substâncias, diminuindo os riscos e evitando formulações ineficazes, como pode ser identificado no trecho abaixo

Aprendemos com ele [referindo-se ao professor Fernandes Figueira] a redigir formulas curtas, mais proveitosas para os doentinhos e mais fáceis de lhes interpretarmos os *efeitos*; economizamos muito tempo de aprendizagem, fazendo nossa a tua longa *prática*- com as lições aprendidas de dia em dia, com o confronto quotidiano das *prescrições*, joeirando os bons medicamentos das drogas decorativas, dignas de figurarem na bagagem dos que procuram, tão somente armar o *efeito* (MOREIRA, 1920, p. 20).

Nesse trecho é importante observar o ativismo pela diminuição da quantidade de substâncias diferentes prescritas em uma mesma receita pediátrica e a preocupação com os remédios enganosos que não eram considerados adequados pela elite científica na época. É interessante destacar que a legitimidade desses argumentos vem da anuência do professor Fernandes Figueira; como diz Torcato (2018), ele era um expoente da pediatria brasileira e seu livro *Elementos da semiótica infantil*, de 1903, foi reconhecido nacional e internacionalmente.

Segundo Torcato (2018), para o Professor Fernandes Figueira era importante investir na diminuição do uso desnecessário de drogas, marcando uma fase importante do proibicionismo¹ em relação às drogas e ao tutelamento do uso de substâncias pela comunidade médica. Isso causaria um rompimento da forma como a população se relacionava com as drogas e restringiria o acesso direto (sem prescrição médica) às substâncias.

Como forma de substituir o uso de substâncias, o professor defende em seu prefácio, medidas de higiene, ou seja, hábitos de vida que podem ser mais benéficos no manejo de doenças que as prescrições clínicas, como pode ser observado a seguir.

São *ellas* [as regras de higiene] que ameaçam imperativamente o emprego vetusto das drogas. As *colicas* da primeira semana perderam o direito às

¹ O proibicionismo é um termo definido pela ilicitude de alguns produtos tradicionalmente relevantes e representativos no mercado. Esse fenômeno inclui características de aspecto jurídico, econômico e moral peculiares do início do século XX. Fizeram parte do proibicionismo a ocorrência da Lei Seca americana que restringiu o consumo de álcool, a proibição da maconha e a restrição de cultivo e do comércio de derivados da papoula (CARNEIRO, 2002)

poções milagrosas; as anemias de origens alimentar encontraram na variação do *regimen* o tratamento superior à medicação marcial; ozagres e pruridos baniram loções e pomadas, *substituidas* pela *therapia dietetica*; lesões *cardiacas estaveis* de compensação arredaram pela *hygiene* do esforço o *avantesma* das xaropadas; doenças agudas do pulmão dispensaram de vez o *vesicatorio* e os *antithermicos* pelas compressas *humidas* e os banhos, enquanto a luz solar pretendia vencer a tuberculose (FIGUEIRA, 1920, p.6 e 7).

Atualmente, também é preconizada na pediatria as medidas higiênicas como lavagem das mãos frequentes, boa alimentação, hidratação adequada e repouso, medidas consideradas mais adequadas para o tratamento dos resfriados agudos. Desde aquela época, percebemos esse ativismo da comunidade médica de substituir o uso de medicamentos por medidas relacionadas ao hábito de vida. Esse esforço se justifica pela exclusão de efeitos colaterais dos medicamentos, quando se opta por não os utilizar, como podem ser observados na discussão do autor sobre os calomelanos logo abaixo.

Além disso, outro paralelo importante com essa época é a tentativa da medicina de se apropriar dos medicamentos no sentido de controlar o seu uso, indicação e disponibilidade. Essa tutela da medicação e o desconforto causado por esse domínio não ser total, mas atravessado por estratégias de marketing da indústria farmacêutica, prática de automedicação, ou apropriação da medicação por agentes não médicos, ficam evidentes na reunião da agência americana tratada no próximo capítulo.

No prefácio do *Formulário de Therapeutica Infantil*, o professor Fernandes Figueira exemplifica a relação dos medicamentos com a clínica através do uso dos calomelanos (cloreto de mercúrio) que eram prescritos, segundo o pediatra, para tratamento de sarampo, gripe, varicela, rubéola, dispepsia do lactente, intoxicação intestinal, coqueluche, meningite, entre outros, personificando o mito grego de Panaceia, o medicamento para a cura universal (FIGUEIRA, 1920). No anúncio publicitário apresentado abaixo, é possível identificar o tom de salvação atribuído às medicações da época:

Figura 1 - Peça publicitária presente no final do Formulário de Terapêutica Infantil²



Fonte: *Formulario de Therapeutica Infantil*, 1920.

Essa multifuncionalidade da substância é entendida por Fernandes Figueira como problemática e sintomática da medicina atrasada e medicalizante, dotada dos mais ignorantes preconceitos. Por isso, ele defende que é preciso implementar a racionalidade nas intervenções para se libertar dessa medicina polifarmacológica (FIGUEIRA, 1920).

O interessante desse comentário no prefácio é que nos permite pensar que a medicação precisa de uma função específica, um contorno bem definido que dê à medicina controle sobre ela, atribuindo, dessa forma, legitimidade para a substância. Esses desvirtuamentos de função são bem exemplificados pelo caso dos xaropes para tosse que são usados como sedativos³, distorcendo com isso o propósito médico destinado àquela substância.

No formulário também são colocadas ponderações a respeito do uso nefasto das substâncias. Sobre os calomelanos, o professor justifica o uso inadequado em crianças pelas características fisiológicas como sensibilidade intestinal, afirmando que o uso

² Atualmente, em 2020, existem diversos remédios sem comprovação científica que são apresentados como os salvadores da população contra a pandemia de COVID-19.

³ O uso dos xaropes como sedativos será amplamente discutido na reunião do FDA apresentada no Capítulo 2.

nessa faixa etária causa inflamação, mas não desinfeta o organismo e ainda aumenta a chance de proliferação de germes patogênicos. Sobre a ineficácia dessas substâncias, ele ironiza: “A verdadeira <desinfecção> nos obrigaria a perfilhar o conselho do insano: queimar os portadores de doenças infecciosas, para lhes destruir os organismos *causaes*” (FIGUEIRA, 1920, p.9).

Nesse ponto, fica claro que naquela época já havia uma abordagem interessante do uso de fármacos como algo que, possivelmente, além de não trazer benefícios, no sentido de não cumprir a promessa terapêutica, ainda expõe o doente a novos riscos que não fazem parte do seu processo patológico inicial. Esse ponto será a principal questão da discussão do próximo capítulo, pois esse aspecto foi extensamente debatido durante a reunião da agência reguladora americana quase cem anos depois.

O professor Fernandes Figueira também nos relata a experiência de um colega médico com o tratamento com o mercúrio, onde observou um paciente portador de gripe apresentar após a medicação “profunda *dyscrasia*”, “abatimento” e perda dos dentes por infecção oral. Ele completa afirmando que o uso do mercúrio se baseia apenas em empirismo e tradição e “no princípio que é o largo e poderoso escudo da vida *prática*: o medicamento tem o dever de produzir o *efeito* que se quer que *elle* produza” (FIGUEIRA, 1920, p.7).

Esse trecho do livro é de extrema importância para entendermos como se relacionavam os prescritores, medicamentos e pacientes naquela época e que ainda reverberam nos dias atuais. Muito além das propagandas da gigante indústria farmacêutica, a medicação 100 anos após essa análise do Professor Fernandes Figueira e ainda ocupa o seu lugar de produzir o efeito ao qual é destinado, de carregar em si, não só o poder da cura, mas ainda a própria definição de doença como será discutido no capítulo 3.

O prefácio do Formulário de Therapeutica Infantil de 1920 é um manifesto aberto contra o uso considerado prejudicial de medicamentos em crianças. O professor Fernandes Figueira encerra o seu texto chamando de grandes mestres àqueles pediatras que prescrevem poucos medicamentos e convidando os leitores a se informarem sobre a combinação de substâncias prescritas (“quanto mais *remedios* prescrevemos para uma

enfermidade, menos a conhecemos”), para evitar acréscimos desnecessários e a busca iminente pela fórmula mestra que irá curar todos os males (FIGUEIRA, 1920, p. 12).

O capítulo do Formulário que trata do aparelho respiratório apresenta a relação de calmantes da tosse e antiespasmódicos: Aconito, Belladona, Antipyrina, Tussol, Citropheno, Bromoformio, Grindelia, Louro cerejo, Codeína, Dionina, Morphina, Heroína, Pó de Dover, Xarope diacodio, Lobelis e Brometos. Das substâncias listadas acima, algumas são facilmente reconhecidas, nos dias atuais, como pertencentes ao grupo de drogas ilícitas. Neste manual grande parte delas eram recomendadas para tratar quadros respiratórios em crianças de 0 a 10 anos (MOREIRA, 1920).

Como apontam os estudos de Torcato (2018), aproximadamente 50% dos internados por dependência de opióides, no início do século passado tiveram o seu primeiro contato com o consumo dessas substâncias via prescrição médica, muitas delas utilizadas para tratar quadros gripais.

Se comparado com o momento em que as críticas de Fernandes Figueira são enunciadas, é fácil, nos dias atuais, diante da literatura médica sobre o assunto, problematizar o uso dessas drogas para a faixa etária pediátrica. O uso de opióides pode provocar dependência química, morte e interferência no desenvolvimento psicológico e neuronal das crianças (FDA, 2019).

Porém, o cerne do debate trazido por Fernandes Figueira, ou seja, a crítica ao uso indiscriminado e desnecessário de substâncias para crianças, ainda se traduz no ensino médico atual, mostrando o quanto é atual e relevante a crítica e a análise do uso de medicações para tratar tosse e resfriado na infância, tanto do ponto de vista de exposição de efeitos colaterais quanto pela dúvida da verdadeira eficácia desses produtos identificada por Figueira como armação do efeito da droga.

1.2 Um panorama sobre o Brasil atual e o uso de antitussígenos

No Brasil, um levantamento feito pelo Sistema Nacional de Informações tóxico-Farmacológicas (SINITOX) entre os anos de 1997 e 1998 revelou que, dos 151.000 casos

de intoxicação, 40.000 ocorreram em menores de 5 anos. Essas intoxicações foram decorrentes do uso acidental, erro de administração e uso terapêutico de formulações farmacológicas pelas crianças (MATOS, ROZENFELD, BORTOLETTO, 2002).

Dentre os casos de óbito, destacam-se os descongestionantes nasais, os anti-histamínicos, os anticonvulsivantes e os expectorantes (MATOS, ROZENFELD, BORTOLETTO, 2002). A maioria das medicações para tratamento de tosse e resfriados possui na sua formulação, de forma única ou combinada, três dessas classes medicamentosas.

É de extrema importância o estudo dessas substâncias, já que as categorias descongestionantes e expectorantes, abordadas nessa dissertação, foram prevalentes nos estudos sobre intoxicações. Esse é um sinal de alerta que deve ser considerado no momento de prescrever ou utilizar medicamentos contendo essas categorias.

Ainda assim, o uso de xaropes para tosse e sintomas nasais é amplamente difundido no Brasil. Esse fato foi confirmado por um estudo realizado em São Paulo com 1.385 crianças de creches municipais. Dos 535 fármacos prescritos, 34,2% eram sintomáticos para quadros gripais, ou seja, aproximadamente, a cada 10 medicamentos utilizados em crianças que frequentam creches, pelo menos três são remédios para tosse ou sintomas nasais. Isso significa que essas substâncias representam uma grande fatia do mercado de remédios para crianças (BRICKS e LEONE, 1996).

Esse tipo de doença, os quadros gripais e resfriado comum, é responsável pela maioria dos atendimentos na atenção primária, como concluiu um estudo realizado em Vitória/ES, em 2014, em 30 unidades do município. Dos 113.252 atendimentos de 0–19 anos, 28.810 (25,43% do total e 40,18% dos atendimentos por doença) foram motivados por sintomas respiratórios, mais da metade no trato superior, o que corresponde ao nariz e fossas nasais, seios perinasais, boca, faringe, laringe e ouvido médio (FRAUCHES et al., 2017).

Em dissonância com esse uso abundante das medicações para tosse, foi publicado, em 2013, uma revisão sistemática que não encontrou evidência científica para a utilização de acetilcisteína e carbocisteína (principais xaropes utilizados para a tosse na população pediátrica brasileira). Nessa revisão os medicamentos estudados não

demonstraram benefícios que superassem o efeito placebo e não foi encontrada relação estatisticamente relevante entre uso da substância e melhora dos sintomas (CHALUMEAU e DUIJVESTIJN, 2013).

Ainda sobre o uso de carbocisteína e acetilcisteína em crianças, um estudo de farmacovigilância francês em duas emergências pediátricas, no durante o período de dois meses, detectou que, das 1327 prescrições observadas, 4,3% eram expectorantes. Como não existem estudos sobre dose em população menor que dois anos, a dose nessa faixa etária costuma ser proporcionalmente maior, aumentando o risco de reações adversas. Dessa população estudada, seis bebês com menos de oito meses apresentaram aumento paroxístico da secreção brônquica, aumentando o risco de insuficiência respiratória. Apesar da dificuldade de traçar uma linha de causalidade entre a droga e o efeito, esse é um dado importante para pensar em riscos de se utilizar fármacos que não foram amplamente avaliados no quesito segurança (CHALUMENAL, 2002).

Outro estudo de farmacovigilância na França observou que, de 1989 a 2008, 59 crianças apresentaram efeitos colaterais ao uso de carbocisteína e/ou acetilcisteína. Dessas, 86% foram hospitalizadas ou prolongaram o período intra-hospitalar, e um dos casos evoluiu para óbito (MALLET et al, 2011).

Existem diferenças fisiológicas de crianças pequenas em relação ao processo de produção de muco e tosse: maior número de glândulas mucosas, diminuição do *clearance* mucociliar, menor rigidez das cartilagens da via aérea, menor diâmetro para passagem de ar nas vias aéreas pulmonares e expressão fisiopatológica da tosse diferente do adulto (nas crianças a tosse tem menor capacidade de mobilizar o muco). Baseado na falta de suporte anatomofisiológico e nos dados de ineficácia e toxicidade apresentados anteriormente, a comissão de farmacovigilância francesa contraindicou o uso desses medicamentos em menores de dois anos (MOURDI, 2010).

O protocolo do Ministério da Saúde de 2009 ratifica essa orientação de não usar tais medicamentos, afirmando que não há eficácia científica comprovada e os riscos não superam os benefícios, como pode ser observado abaixo.

Os seguintes medicamentos devem ser evitados em crianças, seja porque não têm eficácia comprovada ou porque apresentam risco de efeitos colaterais significativos. São eles: anti-inflamatórios não-esteróides; antitussígenos; mucolíticos e expectorantes; descongestionantes sistêmicos ou tópicos. Anti-histamínicos não têm benefício comprovado para os quadros de infecção das vias aéreas (IVAS), sendo indicados apenas em crianças com história de rinite alérgica (ALVIM e LASMAR, 2009).

O RENAME, Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, que orienta a relação de medicamentos que devem ser prescritos e disponíveis pelo SUS, retirou de seus informes, em 2015, todas as apresentações de sintomáticos para tosse e congestão nasal, ou seja, a partir dessa data essas substâncias passaram a ser consideradas inapropriadas para o uso segundo a lógica de saúde pública. Essa é uma mensagem clara de não recomendação do uso dessas substâncias por parte dos órgãos públicos (Ministério da Saúde, 2015).

Como as infecções em crianças são causadas em sua maioria por vírus, não é de praxe o uso de medicamentos curativos (aqueles que agem diretamente sobre o agente causal), ficando restrito ao trabalho médico apenas orientações sobre a evolução benigna do quadro, orientações de repouso e dieta, e treinamento dos cuidadores para reconhecer sinais de complicações secundárias (acometimento por pneumonia, sinusite, otite e meningite, por exemplo), ou manifestações relacionadas ao processo patológico como desidratação, anorexia, apatia, manejo da dor e desconforto.

Apesar disso, o que observamos é a ampla utilização de xaropes que prometem aliviar os sintomas e restabelecer as características fisiológicas perdidas pelo estado gripal, mais especificamente curar os sintomas de tosse, congestão nasal e secreções respiratórias. Estudos científicos, como os citados anteriormente, revelam a ineficácia de tais fármacos. Além disso, são substâncias que podem provocar efeitos indesejáveis graves e não existem estudos suficientes para justificar o uso em crianças.

A utilização da nomenclatura “xarope” ao longo deste trabalho se deve ao fato desse ser um termo de uso comum pelos profissionais e usuários. Questionamentos do tipo “que xarope devo usar no meu filho? “; “não vai passar nem um xarope?”; “ele estava tomando só xarope” são abundantes e corriqueiros na prática médica, como foi

observado na minha experiência como pediatra nos atendimentos de redes pública e privada.

Pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, a definição de xarope é uma apresentação onde se acrescenta açúcar a uma substância dissolvida em água para amenizar o seu sabor, ou nas palavras da Anvisa (2012):

Veículo para produtos líquidos contendo fármacos hidrossolúveis. Possibilita a correção de sabores desagradáveis de formulações. O xarope é uma forma farmacêutica preparada à base de açúcar e água, em que o açúcar está próximo à saturação, formando uma solução hipertônica.

Essa formulação foi pensada para facilitar a aceitação e a aderência de fármacos principalmente pelo público infantil. As crianças são mais suscetíveis ao sabor doce, essa preferência de paladar já se manifesta nas primeiras horas de vida do neonato (BEAUCHAMP & MENELLA, 1999). O sabor, portanto, doce e agradável, atua como mais um fator atrator, para mães e crianças, na prática do uso.

Esse é um dos artifícios que a indústria farmacêutica lança mão para conseguir comercializar medicamentos para crianças, vendendo um produto com a promessa de que ele é seguro, de gosto agradável e irá beneficiar o usuário, em contraste com o que é padronizado atualmente pela Medicina Baseada em Evidências sobre o assunto, como será apresentado a seguir.

1.3 O que a Medicina Baseada em Evidências tem a dizer sobre os xaropes?

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) é o principal fundamento para a prática clínica atual, ela é o método utilizado para elaboração de protocolos clínicos, produção científica, literatura médica e ensino acadêmico. Todas as observações empíricas resultam em uma evidência, por isso, a MBE se baseia em níveis hierárquicos de observação para definir uma evidência como forte ou fraca (GUYATT et al, 2011).

A tabela abaixo esquematiza do nível mais forte para o mais fraco como as observações são classificadas:

Tabela 1 - Hierarquia da força das evidências para prevenção e decisões de tratamento

<ul style="list-style-type: none"> ● Ensaio clínico randomizado de n=1
<ul style="list-style-type: none"> ● Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados
<ul style="list-style-type: none"> ● Ensaio clínico randomizado individual
<ul style="list-style-type: none"> ● Revisão sistemática de estudos observacionais abordando desfechos importantes para o paciente ● Estudo observacional único abordando desfechos importantes para o paciente ● Estudos fisiológicos
<ul style="list-style-type: none"> ● Observações clínicas não sistemáticas

Fonte: GUYATT, Gordon. et al. Diretrizes para Utilização da Literatura Médica. Fundamentos para prática clínica da Medicina Baseada em Evidências, 2011.

De acordo com essa tabela, os ensaios clínicos randomizados de n=1 apresentam o nível máximo de referência. Nesse tipo de estudo tanto o clínico quanto o paciente não sabem qual a substância que está sendo administrada: droga um, droga dois, placebo, por exemplo. Dessa forma, limita-se alguns vieses de tentativa de interpretação dos resultados frente a expectativa que o clínico ou o paciente possuem em relação à droga (GUYATT et al, 2011).

Ainda assim, esse tipo de estudo apresenta limitações dependendo do perfil de população estudada, desenho do estudo, desfecho desejado, controle de vieses, número de participantes, entre outros. Por isso, o nível de inferência, ou seja, a capacidade de transportar o resultado de um estudo para o cuidado de um paciente específico, não será nunca totalmente confiável (GUYATT et al, 2011).

As Revisões Sistemáticas têm o objetivo de aumentar a capacidade de generalização dos ensaios clínicos randomizados. Ao comparar e equiparar metodologicamente diversos estudos, esse tipo de pesquisa é capaz de aumentar consideravelmente o “n”, número de participantes do estudo, e minimizar vieses (GUYATT et al, 2011).

Em função disso, as revisões sistemáticas são o auge de embasamento científico para determinada prática clínica, sendo referenciadas em material didático, protocolos, artigos científicos e em todo tipo de argumentação científica para a prática médica.

A *Cochrane Library* possui 13.000 membros e 50.000 colaboradores de mais de 130 países, sendo o mais importante canal virtual para a publicação de Revisões Sistemáticas: são mais de 7500 publicadas até junho de 2019⁴. Por isso, foi utilizada essa base de dados como principal fonte de referências científicas para esclarecer a ausência de recomendação de prescrição de sintomáticos para tosse em crianças pela maioria da comunidade científica.

Durante a busca da *Cochrane* foram utilizadas as palavras chaves: *health child, cough e drug* no período de 2000 até 2020. Foram encontrados 106 resultados inicialmente, a partir dos quais foram selecionadas publicações cujo título apresentassem formulações de sintomáticos para tosse e resfriado: antitussígenos, expectorantes/mucolíticos, anti-histamínicos e descongestionantes nasais. Dos resultados obtidos, quatro Revisões Sistemáticas foram eleitas, e serão apresentados a seguir alguns dos dados dessa amostra de referências bibliográficas, na tentativa de mapear o que se tem produzido hoje como conhecimento acerca do uso de xaropes por crianças pela Medicina Baseada em Evidências.

Um dos estudos selecionados foi: *Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic bronchopulmonary disease*. Nesse estudo foram avaliados seis artigos, totalizando 497 pacientes para observar eficácia e 34 estudos envolvendo 2064 crianças para observar segurança da droga. A conclusão dos autores é que, dos poucos estudos analisando eficácia da droga, os resultados positivos eram de baixa relevância clínica (por exemplo, um dos estudos observou melhora apenas na tosse do 6º para o 7º dia⁵ e ainda assim o número mínimo de pacientes tratados para que um se beneficie da droga foram 10 pacientes). Apenas um dos seis estudos foi considerado pelos critérios da *Cochrane* como baixo risco de viés. Os resultados de diminuição da tosse e da expectoração foram considerados estatisticamente irrelevantes (CHALUMEAU e DUIJVESTIJN, 2013).

Existem outras três importantes Revisões Sistemáticas encontradas na *Cochrane Library* sobre o assunto, uma sobre monoterapia com anti-histamínicos, outra sobre a

⁴ Dados disponíveis na página da empresa: <https://www.cochrane.org/about-us>. Acesso em 01/06/2019.

⁵ Mesmo sem uso de medicações os resfriados costumam durar em torno de 7 dias.

combinação de anti-histamínicos com descongestionantes. Por fim, a terceira é uma revisão sistemática que engloba todas essas substâncias, mais a combinação com os mucolíticos e os expectorantes e se refere especificamente ao público infantil.

O estudo sobre anti-histamínicos combinados com descongestionantes intitulado *Oral antihistamine-descongestant-analgesic combinations for the common cold* encontrou oito pesquisas envolvendo crianças, dois deles com crianças pequenas (seis meses a cinco anos). Esses dois estudos não encontraram melhora relevante em relação aos sintomas de coriza e congestão nasal, porém um dos estudos encontrou evidências de que o uso dessas substâncias torna as crianças mais propensas a caírem no sono em duas horas após a medicação. Em estudos envolvendo crianças maiores de seis anos alguns resultados foram favoráveis (SUTTLE et al., 2012).

Esses dados foram bastante alinhados aos diversos relatos de uso dessas medicações com o objetivo de sedação, ou seja, de provocar sono, apresentados nessa dissertação. No próximo capítulo, esse tópico irá aparecer como grande ponto de interesse na perspectiva de proibir ou não o uso dessas drogas em menores de seis anos.

Já na revisão sobre monoterapia com anti-histamínicos, foram incluídos 18 ensaios clínicos randomizados e controlados, sendo que apenas dois desses estudos incluíram crianças (nascimento até 18 anos), totalizando 212 participantes. Os sintomas rastreados foram coriza, congestão ou secreção nasal, associada ou não à tosse (SUTTLE et al. 2015).

Os resultados desses estudos foram contraditórios, além de serem considerados de pequena escala e de baixa qualidade pelo autor. Isso se justifica porque um dos estudos mencionados acima incluíram sintomas de até um ano de duração, ou seja, não respeitaram o tempo da tosse comumente encontrada em resfriados (média de 7 dias) e o outro não encontrou diferença estatisticamente relevante entre grupo tratado e placebo (SUTTLE et al. 2015).

O autor conclui o estudo comparando com a pesquisa anterior de 2012 onde foi encontrado melhora dos sintomas em ensaios de substância versus placebo de anti-histamínicos combinados com analgésicos e descongestionantes, sugerindo que a

resposta positiva em adultos não deve ser relacionada a presença do anti-histamínico na formulação da droga (SUTTLETER et al. 2015).

A revisão sistemática que engloba todas as categorias se chama *Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings*. Foram contemplados ensaios randomizados de 1974 a 2014, dentre os quais 10 se referiam ao tratamento de crianças. Foram encontrados três estudos sobre antitussígenos, somando uma população de 247 crianças estudadas, e nenhum desses ensaios encontrou diferença entre substância versus placebo em termos de eficácia. Porém, aproximadamente 30% das crianças apresentaram efeitos colaterais contra 5% no grupo placebo (SMITH; SCHROEDER; FAHEY, 2014).

Sobre os expectorantes, nenhum estudo foi incluído na Revisão pois não apresentaram uma metodologia satisfatória na demonstração de resultados. Em relação aos mucolíticos foi incluído apenas um estudo com 40 crianças, onde foi encontrado benefício a partir do 4º dia de uso da medicação. Importante lembrar que os quadros de resfriado duram em média uma semana, ou seja, ainda que o medicamento tenha alguma eficácia essa só apareceria no final do período de doença (SMITH; SCHROEDER; FAHEY, 2014).

Em relação à associação de anti-histamínicos com descongestionantes, dois estudos foram incluídos, totalizando 155 crianças. A medicação não se mostrou mais eficaz que o placebo na diminuição da tosse e efeitos colaterais foram reportados. Sobre os anti-histamínicos, 363 crianças foram estudadas, e novamente os fármacos não apresentaram maior eficácia do que o placebo em diminuir a tosse. Além disso, o efeito colateral de sonolência foi muito mais frequente no grupo que recebeu a droga em relação ao grupo placebo. Um dos estudos com mel em 2012 encontrou diferença estatisticamente relevante em relação ao placebo e nenhum efeito colateral reportado (SMITH; SCHROEDER; FAHEY, 2014).

A análise da amostra consultada permite dizer que faltam evidências de que o uso de antitussígenos, expectorantes, descongestionantes e anti-histamínicos seja eficaz no tratamento sintomático para casos de tosse aguda em crianças, sendo enfatizada ainda a possibilidade de efeitos colaterais significativos. Ou seja, esses fármacos não

demonstraram resultados melhores que o grupo placebo quando comparados em ensaios randomizados duplo-cegos e ainda foram relatados efeitos colaterais. Devemos ainda pensar no peso econômico que comprar essas formulações representa para as famílias. A justificativa de embasar o uso dessas medicações apenas pelo seu efeito placebo é questionável se pensamos no aspecto econômico e nos efeitos colaterais que podem advir desse uso.

Diante de informações desse tipo, a pergunta que insiste é: por que medicamentos desse tipo continuam sendo encontrados livremente nas estantes das farmácias brasileiras e por que, no manejo da relação pais-cuidadores-médicos, essas medicações são solicitadas ao médico, quando já não são utilizadas diretamente pelos pais/cuidadores, tão logo os primeiros sintomas apareçam? Essa pergunta é a que mais nos intrigou no processo de proposição dessa dissertação e o uso indiscriminado dessas substâncias, ao que parece, não se justifica pela sua utilidade no combate à tosse aguda em crianças.

Responder o que nos mantém desejosos de consumi-las, e mais seguros ao administrá-las a nossas crianças, envolveria um trabalho maior, que talvez devesse ouvir médicos prescritores dessas substâncias, pais/cuidadores e uma análise mais ampla sobre o poder das indústrias produtoras delas

Este não é nosso intuito nesta dissertação, mas consideramos importante reportar algumas das vozes que se levantaram para colocar o paradoxo do livre acesso/consumo/uso dessas substâncias em conjunto à quase inexistência de informações médicas que as justifiquem.

1.4 Vozes dissidentes e ruídos aos quais é preciso ouvir: relato de uma médica

A Plataforma NBCI (*National Center for Biotechnology Information*), que hospeda o Pubmed, permite a outros autores comentarem os estudos publicados. No processo de busca das fontes dessa pesquisa, constitui-se uma “fonte paralela” formada pela coleta dos comentários realizados sobre os artigos. Destaco uma crítica de uma médica

generalista do Reino Unido ao comentar a publicação de uma Revisão Sistemática sobre ineficácia de sintomáticos para tosse em adultos (acima de 16 anos)⁶:

O artigo de Schroeder e Fahey⁷ me fez rir em voz alta. É claro que remédios para tosse não funcionam; mas, como clínico geral, continuarei incentivando os pacientes a usá-los, e espero que o NHS Direct⁸ faça o mesmo. Por quê? Bem, pais de crianças com infecções virais que causam tosse procuram os médicos por várias razões. Em primeiro lugar, eles estão preocupados que seu filho tenha uma doença grave, geralmente meningite ou uma infecção pulmonar. Em segundo lugar, eles geralmente estão cansados depois de ficarem acordados a noite toda e querem ajuda - qualquer ajuda. Em terceiro lugar, eles se sentem impotentes diante do sofrimento de seus filhos e querem poder fazer alguma coisa. Então, damos a eles opções, enquanto esperam que a doença viral melhore sozinha. Sugerimos o Calpol⁹ (que contém paracetamol), falamos de forma enfática sobre incentivar a ingestão de líquidos e manter a criança sem febre, até emitimos instruções detalhadas sobre como inalar descongestionantes, e aconselhamos pais de crianças com tosse a falar com seu farmacêutico sobre medicamentos para tosse. Em seguida, damos a eles instruções sobre o que fazer se a condição piorar ou não melhorar em um período específico (geralmente arbitrário). O objetivo do exercício? Fazer eles sentirem que entendem o que está errado, e que podem fazer algo para ajudar e terem um plano reserva se as coisas não melhorarem. A medicina baseada em evidências tem muito a oferecer, mas, por favor, não nos deixem confundir a eficácia farmacológica com o mundo real do controle das emoções humanas, juntamente com a doença física (Kath Checkland, tradução minha).

Podemos observar nesse comentário uma clara oposição entre o que é recomendado pela MBE e a perspectiva do que de fato acontece durante os atendimentos clínicos. É possível perceber pela opinião da médica que o universo das emoções humanas é crucial para o entendimento da necessidade de se prescrever xaropes. É através da prescrição dessas substâncias que os pais se sentem tranquilos e seguros para aguardarem que o quadro viral termine o seu ciclo em seus filhos. É também através dessas medicações que as famílias se sentem ativas no lugar do cuidado, elas percebem que são capazes através de ações - comprar, dosar e medicar – de cuidar e reestabelecer a saúde de seus filhos. Sendo assim, os xaropes se apresentam como mediadores de

⁶ Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1123112/>. Acesso em 02/06/2019.

⁷ Artigo original: Schroeder K, Fahey T. Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. *BMJ*. 2002;324:329–331. O objetivo desse artigo é avaliar se o uso de OTC é efetivo para tosse aguda em adultos e a conclusão é que essas medicações não devem ser recomendadas pois não há boa evidência de sua efetividade. Mesmo em estudos que demonstraram uma eficácia estatisticamente relevante foram feitos com uma amostra pequena ou apresentaram uma aplicação clínica questionável.

⁸ Canal de orientação do NHS (National Health Service), sistema de saúde pública inglês, que oferece informação via telefone, 24h por dia, todos os dias do ano.

⁹ No Brasil a marca mais conhecida é o Tylenol®.

relações e emoções, uma “eficácia” que não pode ser dosada pela sua ação farmacológica.

No Brasil, é possível encontrar o mesmo discurso da médica inglesa nas emergências e consultórios de pediatria. Quando o médico abre mão do produto, da mercadoria, nos termos de Lefèvre (1991), que em si mesma encarna o cuidado de saúde, tanto o paciente quanto o clínico ficam desolados em uma quebra de contrato, uma disposição árida onde um não se sente cuidando e o outro não se sente cuidado.

Esse capítulo teve como objetivo apresentar alguns aspectos relacionados aos xaropes, já é possível a partir desse ponto observar uma incoerência em relação às recomendações sobre o uso (em relação a segurança e eficácia) e o que na realidade é colocado em prática tanto pela sociedade brasileira quanto por diversas outras ao redor do Mundo. A fala da médica inglesa oferece uma pista do que será abordado mais profundamente nos próximos dois capítulos, uma possível dependência do “fazer medicina” e do uso de medicamentos.

Como foi apresentado, o assunto de uso de medicamentos para tosse, os famosos xaropes, provocam mais questionamentos do que respostas. É preciso alternar diversas vezes o ângulo da visão para entender como essas drogas se comportam em relação ao mercado, a ciência, as leis e os usuários. O próximo capítulo irá focar em cada um desses pontos de vistas em busca de considerações que orientem e esclareçam o debate a partir da análise de um documento do FDA.

2 O DEBATE PÚBLICO INTERNACIONAL SOBRE OS XAROPES: UMA ANÁLISE DA REUNIÃO REALIZADA NA FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION

2.1 As Agências Regulatórias

Com o objetivo de entendermos melhor por que e quais são as bases legais para que esses medicamentos sejam comercializados, foi preciso adentrar no universo das agências regulatórias. Devido à pouca informação disponível na plataforma virtual da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), do Brasil, foi preciso utilizar material da FDA (*Food And Drug Administration*) americana para buscar informações sobre os debates acerca da regulação de xaropes.

O FDA é uma agência americana que faz parte do *U.S. Department of Health and Human Services*. Ela é responsável por proteger a saúde pública assegurando a segurança e eficácia das drogas de uso humano e veterinário, produtos biológicos, serviços médicos, cosméticos e suprimento de alimentos. Os medicamentos de venda livre, os chamados *Over-the-counter* (OTC), são regulados pela *FDA's Center for Drug Evaluation and Research*¹⁰.

O FDA é uma das maiores agências do mundo, sua exigência para aprovação de novos fármacos costuma ser rigorosa. Por isso, suas deliberações inspiram diversas agências reguladoras, inclusive a ANVISA. No portal eletrônico da ANVISA existem pelo menos 8 recomendações diretamente relacionadas às notas emitidas pelo FDA em relação aos medicamentos. Se pudéssemos ter acesso online às deliberações envolvidas na regulação de todos os fármacos, provavelmente perceberíamos que essa influência deve ser ainda maior. Como isso não é uma realidade ainda, fica esse comentário de caráter meramente especulativo.

¹⁰ Informação disponível no site da agência: <https://www.chpa.org/FDA.aspx>. Acesso em 22 de jun. 2019

A regulação histórica dos medicamentos para resfriado e tosse pelo FDA segue essa tabela abaixo:

Tabela 2 - Linha do Tempo de Eventos Relacionados à Regulação pelo FDA de Medicamentos para Tosse e Resfriado

DATA	EVENTO
1976	FDA permitiu marketing de produtos para tosse e resfriado de venda livre para crianças
1997	AAP declarou falta de eficácia de preparações de codeína e dextrometorfano como supressores da tosse
2000	Produtos com Fenilpropanolamina foram removidos do mercado
2006	Produtos com Carbinoxamina foram removidos do mercado
2007	
JANEIRO	MMWR publicou artigo com 3 mortes infantis
MARÇO	Petição de cidadãos foi arquivada
OUTUBRO	Formulações para tosse e resfriado em crianças foram retirados do mercado. FDA, Pediatric Advisory Committee e Non-Prescription Drug Advisory Committee foram convocados
2008	
JANEIRO	FDA afirma: Não use produtos para tosse e resfriado em menores de dois anos de idade
OUTUBRO	CHPA afirma: Não use produtos para tosse e resfriado em menores de quatro anos de idade

AAP, Academia Americana de Pediatria; CHPA, Associação de Consumidores de Produtos de Saúde; FDA, Administração de Comida e droga, MMWR, Reporte de Morbidade e Mortalidade Semanal. Extraído de: BRIARS, 2009.

Como podemos perceber nessa tabela, desde a aprovação dessa classe de medicamentos, houve revisões, proibições e participação de parcelas da sociedade civil e órgãos institucionais na deliberação de sua regulação. Ainda hoje, alguns fármacos foram retirados do mercado por ação do FDA, alguns por iniciativa própria da indústria e alguns permaneceram com restrição etária de 2 ou 4 anos (BRIARS, 2009).

As emendas à Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, em 1962, exigiram que os medicamentos se mostrassem eficazes e seguros, por isso, a OTC Drug Review examinou os ingredientes de medicamentos comercializados nos Estados Unidos para verificar se esses ingredientes poderiam ser qualificados como seguros e eficazes para os usos pretendidos. O objetivo era estabelecer *monographs* descrevendo as

condições sob as quais os produtos poderiam ser considerados seguros, o que permitiria a sua comercialização sem a necessidade de uma NDA (*New Drug Application*), aprovada (FDA, 2008a).

O NDA é um longo e demorado processo ao qual as novas drogas que serão comercializadas no Estados Unidos, desde 1938, precisam ser submetidas. Esse procedimento tem como objetivo três pontos principais: primeiro, avaliar se o medicamento é seguro e eficaz nos usos propostos e se os benefícios do medicamento superam os riscos; segundo, se a rotulagem proposta do medicamento (a bula) é apropriada e o que deve conter nela; e, terceiro, se os métodos usados na fabricação do medicamento e os controles usados para manter a qualidade do medicamento são adequados para preservar a identidade, força, qualidade e pureza do medicamento (FDA, 2019).

As *monographs* finais, codificadas no Código de Regulamentos Federais, especificam os ingredientes ativos que são seguros e eficazes para cada indicação e, para cada ingrediente ativo, as dosagens permitidas, reivindicações e avisos. Os produtos que cumprem todas as condições monográficas especificadas podem ser comercializados sem a aprovação prévia da FDA, funcionando de forma similar a uma NDA aprovada (FDA, 2008a).

A *monograph* para comercialização e uso dos medicamentos para tosse e resfriado vigente foi publicada no Registro Federal americano em setembro de 1976. Ela inclui ingredientes ativos em cinco categorias separadas: anti-histamínicos (13 ingredientes ativos), descongestionantes (13 ingredientes ativos), antitússígenos (10 ingredientes ativos), broncodilatadores (sete ingredientes ativos) e expectorantes (um ingrediente ativo). A respeito das doses para crianças, ela estabelece:

A dosagem que produzirá efeitos terapêuticos ótimos em um paciente, adulto ou criança em particular depende de fatores como o próprio medicamento, variáveis individuais do paciente, como sensibilidade ou tolerância especial ao agente específico, idade, peso e metabolismo, patologia ou condições psicológicas. A dosagem infantil calculada por qualquer método que não leve em consideração todas essas variáveis, portanto, só pode ser considerada como um guia geral. A dosagem definitiva do medicamento pediátrico deve ser derivada dos dados obtidos em ensaios clínicos com crianças utilizando protocolos semelhantes aos utilizados em pacientes adultos. O Painel reconhece as dificuldades extremas que acompanham esses ensaios, mas também reconhece a necessidade imediata de fazer recomendações para dosagem pediátrica, dependendo da disponibilidade de tais dados definitivos. Tradicionalmente, os cálculos de dosagem pediátrica para bebês e crianças são baseados na área da superfície corporal, peso ou idade da

criança como uma proporção da "dose usual do adulto". Dosagem calculada com base na idade da criança, embora conveniente, pode ser o método menos confiável devido à grande variação no peso dos pacientes em uma idade específica. No entanto, para produtos de balcão que têm uma margem de segurança relativamente ampla, o Painel concluiu que as recomendações de dosagem com base na idade são as mais razoáveis, pois seriam mais facilmente compreendidas pelo consumidor. A menos que indicado de maneira contrária, o Painel recomenda as seguintes diretrizes para determinar dosagens pediátricas seguras e eficazes para os ingredientes individuais discutidos neste documento: Para bebês com menos de 2 anos de idade, a dosagem pediátrica deve ser estabelecida por um médico; para crianças 2 com menos de seis anos de idade, a dose pediátrica é 1/4 da dose do adulto; para crianças de 6 a 12 anos de idade, a dose é 1/2 da dose do adulto (FDA, 2008^a, p.50034 apud 41 FR 38312; 38333, 1976).

Eles recomendavam, portanto, que as crianças menores de dois anos, por possuírem menor diâmetro das vias aéreas, deveriam ser acompanhadas de forma próxima e contínua por um médico, e que o tratamento nesse caso deveria ser individualizado. Dessa forma, o Painel de 1976 compreendia que a automedicação, entendida aqui como fazer uso de medicação sem prescrição e acompanhamento médico, só era considerada segura quando direcionada para maiores de dois anos (FDA, 2008a).

Em 2008, o FDA fez uma audiência pública para debater o assunto do uso de medicamentos OTC em crianças. Nessa reunião estiveram presentes expoentes da medicina pediátrica, como professores universitários, clínicos, pesquisadores, além de representantes da indústria farmacêutica, farmacêuticos e dois advogados. Também estiveram presentes diretores de departamentos relacionados da própria FDA. Eles publicaram em Registro Federal um anúncio informando o propósito e o dia da audição. O FDA ponderou nesse texto se as drogas para tosse e resfriado de venda livre seriam consideradas seguras e eficazes para tratamento em crianças, além das perguntas abaixo:

Tabela 3 - Perguntas feitas pelo FDA

1. Que tipo de estudos, se for o caso, deveriam ser conduzidos para acessar a efetividade e/ou segurança, e determinar a dose adequada ingredientes para tratar tosse e resfriado na população pediátrica? Como esses estudos deveriam ser desenhados e estimulados?
2. Produtos para tosse e resfriado em população pediátrica devem continuar disponíveis como OTC, ou deveriam passar a ser disponíveis apenas sob prescrição médica?
3. Se dosagens e formulações pediátricas para produtos para tosse e resfriado passarem a não estar mais disponíveis como OTC, o público passaria a usar as formulações

destinadas a adultos desses produtos, e com isso aumentaria o risco de mau uso ou overdose?
4. As respostas para as perguntas prévias dependem da idade dos pacientes pediátricos? Se sim, qual a faixa etária poderia ser adequada para as decisões regulatórias desses produtos?
5. No período que o <i>monograph</i> foi estabelecida, o FDA rotineiramente extrapolou dados de segurança e eficácia para crianças de 12 anos ou mais. Atualmente o padrão do PREA (Pediatric Research Equity Act) permite extrapolação de eficácia para a faixa pediátrica – mas não de segurança – baseado em um suficiente número de dados em adultos. Continua apropriado recomendar, conforme consta no <i>monograph</i> para tosse e resfriado, que crianças de 12 anos ou mais devam receber a mesma dose de medicamentos que os adultos, sem a necessidade de estudos adicionais em crianças dessas faixas etárias? Quais estudos adicionais de segurança e/ou eficácia devem ser necessários nessa faixa etária?
6. Qual é o método mais apropriado para determinar doses pediátricas que poderiam ser usadas como uma alternativa às premissas de um quarto de dose e meia dose usadas no <i>monograph</i> ? Os produtos devem ser dosados por idade, por peso ou por ambos?
7. Existem <i>monographs</i> sobre ingredientes tópicos e intranasais para tratar resfriados comuns. Esses <i>monographs</i> devem ser considerados de maneira semelhante para tosse oral e resfriado? As respostas das perguntas anteriores são diferentes para quaisquer subcategorias de medicamentos para tosse e resfriado (por exemplo, produtos tópicos ou intranasais)?
8. O <i>Monograph</i> do CCABADP permite a combinação de ingredientes para tratar resfriados e / ou tosse. Deve a combinação de produtos ser permitida para todas as faixas etárias pediátricas? Os dados devem ser fornecidos para apoiar cada combinação personalizada?
9. Podem erros de dosagem serem reduzidos usando dispositivos de medição mais padronizados ou formas alternativas de dosagens e, caso isso seja possível, qual é a melhor maneira para efetuar esta mudança?

Fonte: FDA, 2008a

Em função desses questionamentos, o FDA propôs a audiência para elaborar um relatório final sobre as drogas para tosse, resfriado, alergias, broncodilatadores e anti-histamínicos. Eles estariam especialmente interessados em obter opinião pública sobre informações científicas e regulação desses tipos de medicações. Ainda nesse anúncio foi confirmada a publicação da transcrição dessa audiência no site governamental: <http://www.regulations.gov> (FDA, 2008b). A transcrição dessa reunião gerou um relatório de 434 páginas, o documento que esta dissertação se propõe analisar.

Esse movimento do FDA foi uma resposta a uma petição pública de 2007 feita por profissionais que atuavam na área pediátrica. Essa petição sugeria que os medicamentos sintomáticos para resfriado não eram eficazes e nem seguros quando utilizados em

crianças menores de seis anos. Eles se baseavam no fato dessas medicações estarem submetidas, até os dias atuais, no painel consultivo realizado em 1976. Esse painel, como podemos observar na citação acima, estabelecia as doses pediátricas através de extrapolações de estudos realizados em adultos. Em função disso, os assinantes da petição demandavam a alteração de recomendação de bula, assim como o banimento do marketing de produtos direcionados a essa faixa etária (FDA, 2008b).

Atualmente, existe uma tramitação no congresso americano para restringir o uso de preparações para tosse e resfriado em menores de seis anos. Em 24 de junho de 2019, houve uma publicação no site do congresso americano denominada “H.R.3443 - *Over-the-Counter Monograph Safety, Innovation, and Reform Act of 2019*”, na qual um dos itens era a seção 1005, denominada “*annual update to congress on appropriate pediatric indication for certain otc cough and cold drugs*”; dentro desse item está apontado o questionamento se a monografia dos OTCs para tosse e resfriado deve contemplar as indicações para menores de seis anos (EUA, 2019).

Em março de 2020, o presidente dos Estados Unidos, Donald Trump, assinou um decreto denominado *Over-the-Counter Monograph Safety, Innovation, and Reform Act*. Essa lei visa modernizar o processo pelo qual o FDA regula as medicações que não necessitam de prescrição médica. O FDA informou em sua página online oficial que irá implementar as mudanças e irá informar ao público assim que tiver informações adicionais sobre o processo¹¹.

No Brasil, a ANVISA publicou em diário oficial em 27 de fevereiro de 2003, o resultado de um Painel de Avaliação de Medicamentos Antigripais realizado em Brasília em 2001. Nesse documento foi vetado o uso do nome de medicamentos denominados antigripais, que deveriam passar a se chamar “medicamentos sintomáticos para gripe”. Isso porque o prefixo “anti-“ induz a uma ideia daquilo que vai agir pelo oposto, ou seja, que essas medicações seriam capazes de curar a gripe (ANVISA, 2003).

Além disso, os medicamentos antigripais injetáveis foram proibidos, provavelmente porque medicamentos injetáveis expõem os usuários a efeitos colaterais mais graves, ou, como eles chamaram, a uma relação de risco e benefício não favorável.

¹¹ Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/drug-applications-over-counter-otc-drugs>. Acesso em 06/06/2020.

As combinações farmacológicas foram limitadas até no máximo quatro princípios ativos seguindo o seguinte modelo: analgésicos ou anti-inflamatórios, descongestionantes sistêmicos, estimulantes, como a cafeína e anti-histamínicos. Esse painel também exigiu a retirada de 19 substâncias do grupo de sintomáticos para gripe, entre elas os mucolíticos - remédios que facilitam a eliminação de secreções respiratórias (ANVISA, 2003).

No documento, a ANVISA (2003) afirma que a síndrome gripal é a infecção mais comum da espécie humana, que pelo menos uma vez ao ano cada pessoa no mundo apresenta sintomas de gripe ou resfriado. Apesar de ser tão prevalente, os quadros gripais causam muito prejuízo devido as faltas no trabalho pelos doentes, totalizando um impacto econômico estimado em dez bilhões de dólares ao ano no mundo.

Os vírus responsáveis pelo quadro de gripe ou resfriado somam mais de 207 sorotipos diferentes; para tratar essas infecções, muitos medicamentos, alguns muito antigos, foram considerados ultrapassados e inadequados para as exigências de eficácia e segurança modernas, como pode ser observado nesse trecho do painel da ANVISA,

Assim, os medicamentos, ditos anti-gripais, têm sido registrados no Brasil há mais de um século. Remontam a épocas nas quais os conhecimentos fisiológicos, fisiopatológicos, bioquímicos, farmacológicos, de bioestatística e de metodologia científica estavam meramente engatinhando. E, portanto, tais medicamentos, estavam sujeitos a toda sorte de imperfeições, desde a síntese química à justificativa terapêutica; desde as técnicas de fabricação às vias de administração. Como consequência, os processos de vigilância sanitária refletiam as carências científicas e tecnológicas daquelas priscas eras, numa verdadeira colcha de retalhos regulatória (ANVISA, 2003, pg 7).

O texto afirma ainda que, devido ao perfil de baixa toxicidade e permanência prolongada no mercado (algumas formulações estão sendo comercializadas há décadas), a ANVISA assumiu uma postura “condescendente” em relação a essas drogas, tolerando combinações questionáveis ou inaceitáveis pelo preconizado pela medicina atual. Eles trazem o exemplo dos vasoconstrictores, que podem causar problemas cardíacos em usuários com doenças prévias e determinam que esses medicamentos sejam vendidos apenas com a exigência da receita médica (ANVISA, 2003).

Nesse painel, também passou a ser exigido que as formulações com anti-histamínicos de primeira geração (as gerações posteriores tentam reduzir os efeitos colaterais) informem no frasco e na bula as precauções sobre o medicamento induzir o

sono, como cautela ao operar máquinas, dirigir veículos, entre outras. O painel também dispõe a rever a licença das 19 substâncias proibidas caso os laboratórios comprovem sua segurança e eficácia e publiquem seus resultados em revistas de alto impacto científico como *Biosis*, *Chemical Abstracts*, *Medline*, *Biological Abstract* ou *International Pharmaceutical Abstracts* (ANVISA, 2003).

É interessante analisar a diferença dos conteúdos publicados pelo FDA - documento da reunião 100% transcrito e disponível online, abertura do debate para o público em geral, aproximação dos especialistas da área, participação da indústria farmacêutica – e do Brasil, onde o conteúdo do Painel não está disponível online. Participaram da reunião os consultores técnicos da ANVISA, Ministério da Saúde (MS) e professores de entidades de prestígio brasileiras como a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Universidade de São Paulo (USP), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Universidade de Brasília (UNB), entre outras. Porém, em nenhum momento foi publicado o conflito de interesse desses atores e, pelo corpo do painel, não é possível identificar a presença de usuários do sistema de saúde ou representantes da indústria farmacêutica.

Enquanto o FDA publicou a transliteração da reunião em mais de 400 páginas, a ANVISA (2003) publicou um breve relatório do Painel de antigripais contendo apenas 10 páginas, incluindo as mudanças efetuadas na lei. Isso torna claro que o Brasil ainda tem muito a crescer no sentido de transparência de suas instituições para tornar os processos de decisões tão importantes e que afetam grande parte da população mais acessíveis e democráticos.

2.2 Reunião do FDA: apresentação dos profissionais pró-proibição de OTCs para tosse e resfriado em menores de seis anos

Com o objetivo de entender melhor quais são os fatores que influenciam e embasam a determinação dessas leis, foi selecionado por essa pesquisa a apresentação e a apreciação da reunião realizada pelo FDA em 2008, após chamada pública. Para análise do documento foram separados os agentes que possuíam conflitos de interesses com a indústria farmacêutica na reunião e os que estavam presentes para advogar pela

proibição dos *OTCs* em menores de seis anos, nesses dois grupos foram selecionados os argumentos pró e contra a proibição da comercialização dessas substâncias. Também foram buscadas informações externas sobre o que foi discutido durante a reunião como o site de representantes da indústria farmacêutica e alguns artigos científicos alinhados com o tema do debate. Com isso, será possível entender melhor quais são os interesses, ponderações e limitações que permeiam os marcos regulatórios dos xaropes nos Estados Unidos.

Um total de 29 oradores se pré-inscreveram para falar nessa audiência, muitos representando quadros importantes na medicina pediátrica norte-americana, como o Dr Michael Shannon, professor de Medicina em Harvard e Toxicologista Senior do sistema de controle de envenenamento em Massachusetts-Rhode, uma minibiografia de cada um deles está disponível para consulta no apêndice dessa dissertação (FDA, 2008b).

O Dr Shannon defende que qualquer efeito colateral não pode ser tolerado, visto que o remédio não se demonstra eficaz. Ou seja, que para discutirmos a aceitabilidade dos produtos para tosse e resfriado, primeiramente, eles precisariam demonstrar efeito benéfico estatisticamente significativo quando comparados ao placebo em ensaios clínicos. Ele defende que esse tipo de produto não seja recomendável para menores de 18 anos de idade, mas que a faixa etária mais crítica para proibição é até os seis anos de idade, faixa etária também demarcada como limite na petição de 2007 (FDA, 2008b).

Já John K. Jenkins, diretor do *Office of New Drugs, CDER*¹², apresenta diversas ponderações sobre as falas dos pediatras, tais como: por que limitar a idade de proibição até seis anos? Por que banir o uso dessas drogas para resfriado comum se elas são liberadas para quadros alérgicos? Quais as implicações éticas de se fazer estudos em crianças pequenas e se elas seriam capazes de relatar a melhora dos sintomas? A proibição aumentaria os casos de intoxicação de crianças pequenas pela extrapolação da dose do adulto por parte do usuário (FDA, 2008b)?

Ou seja, temos aqui dois importantes representantes da medicina americana em posicionamentos contrários em relação à prescrição, à eficácia e aos efeitos adversos de medicamentos para tosse e resfriado, como anti-histamínicos, descongestionantes,

¹² CDER: *Center for Drug Evaluation and Research*

antitússigenos, broncodilatadores e expectorantes. O que levaria tais sintomas a serem lidos de forma tão diversa pelas partes envolvidas na discussão sobre eficácia das substâncias e, no limite, sua recomendação para o uso?

Estavam presentes na reunião os seguintes membros do FDA: a Sra Jane Axelrad, presidente do debate e diretora adjunta; o Dr Charles Ganley, do departamento de *Nonprescription Drugs*; o Dr Robert Nelson, do departamento de medicamentos pediátricos; a Dra Lisa Mathis, juntamente com os representantes da equipe de saúde materna e pediátrica do FDA; o Dr John Jenkins, diretor do departamento de novas drogas; o Dr Gerald Dal Pan, diretor do escritório de vigilância e epidemiologia; e o Sr Michael Levy, do escritório de aderência ao tratamento. Além disso, também fez parte do painel de membros o Sr Daniel Budnitz do Centro de Controle de Doenças (FDA, 2008b).

De acordo com o documento da FDA (2008), as apresentações foram divididas igualmente entre os oradores: cinco minutos de fala e outros cinco minutos abertos para debate. Toda a reunião foi transcrita e publicada.

Logo no início, a Sra Axelrad, Diretora Associada para Políticas no Centro de Avaliação e Pesquisa de Drogas fala que, como parte dos estudos sobre essas drogas, foram formados comitês de recomendação de drogas de venda sem prescrição e de recomendações pediátricas. O objetivo era discutir a segurança e efetividade do uso dessas substâncias em pediatria. Ela ressalta que a regulação no Código Federal que rege esses tipos de substâncias foi publicada há muitos anos sem aplicações aprovadas e com extrapolações de estudos feitos em adultos para sugerir eficácia e segurança em crianças (FDA, 2008b). O que é condizente com a informação encontrada por essa pesquisa em relação à regulação formalizada pelo FDA em 1976.

A diretora menciona a recomendação do FDA de não usar esses produtos em menores de dois anos sob risco de eventos potencialmente fatais, ou seja, que podem ocasionar a morte. E sugere que ainda não temos dados que comprovem a segurança em crianças de 2 a 11 anos. Ela acredita que a audiência será um marco importante para a mudança na regulação de drogas para tosse e resfriado em crianças (FDA, 2008b).

O primeiro orador foi Dr Joshua Sharfstein, pediatra com participação política ativa incluindo atuação como comissário principal da FDA, durante a gestão do ex-presidente

Barack Obama e Secretaria do Departamento de Saúde e Higiene Mental de Maryland, de acordo com o seu perfil público no linkedIn¹³.

Ele inicia seu discurso agradecendo a iniciativa do encontro, que ele considera uma oportunidade para aplicar ciência moderna na avaliação desses produtos. A aplicação da ciência segue a lógica positivista¹⁴, de que a ciência irá nos guiar para as melhores verdades e que, baseado na ciência mais precisa, definido por ele mais tarde como as publicações da MBE, poderemos alcançar a prática mais segura e eficaz de medicina (FDA, 2008b).

Para explicar a relevância dos produtos em questão, ele explica que 10% das crianças americanas estão usando esses medicamentos a cada semana e que eles são anunciados como seguros, eficazes e recomendados pelos médicos. Durante diversas falas é possível identificar um descontentamento com o uso da legitimidade médica pela indústria farmacêutica para vender produtos. Para os representantes da classe médica presentes na reunião, essa categoria de medicamentos possui controvérsias ou ainda não foi suficientemente estudada (FDA, 2008b).

Para esclarecer sua posição, o médico justifica, ainda, a ausência de anuência da classe médica por esses medicamentos baseando-se em estudos de eficácia e segurança, notificações de efeitos adversos, incluindo os mortais, falta de recomendação pela Sociedade Americana de Pediatria e a Associação pediátrica a respeito do uso desses produtos e, finalmente, na postura do Comitê Consultivo do FDA de concordar com a petição para retirar as substâncias em questão destinadas para menores de seis anos imediatamente do mercado (FDA, 2008b).

Ele recomenda que seja sugerido aos laboratórios uma retirada voluntária dos produtos destinados a menores de seis anos enquanto o FDA se paramentaria dos encargos legais de proibir por lei federal a comercialização desses produtos. Ele cita ainda campanha de conscientização para desmoralizar as promessas marqueteiras da

¹³ Disponível em: <https://www.linkedin.com/in/joshua-m-sharfstein-2039281/>
Acesso em: 08/04/2020.

¹⁴ No sentido iluminista de Auguste Comte.

indústria farmacêutica de que essas substâncias são recomendadas, seguras e efetivas (FDA, 2008b).

Ele divide ainda a atuação esperada do FDA em 4 etapas: a primeira seria publicar a lista de ingredientes que já foram reconhecidos como de risco para uso em crianças. A segunda seria exigir da indústria comprovação de segurança e eficácia daqueles que ainda não foram testados. A terceira, segundo ele, a partir de abril de 2009, as substâncias que não conseguirem se adequar devem ter o seu status alterado no relatório da FDA e, por último, devem ser reavaliadas trimestralmente, se elas não apresentarem dados relevantes, a nova legislação do FDA deverá excluir a sua autorização, ou seja, elas se tornarão ilegais (FDA, 2008b).

A seguir ele comenta a preocupação do efeito que a proibição desses produtos causaria no sentido de os pais não aderirem às recomendações do FDA e comprarem o produto para adulto e aplicarem em crianças, aumentando assim o risco de intoxicação por indeterminação da dose, como foi sugerido pelo questionário publicado pelo FDA, no anexo (FDA, 2008b).

Sobre isso, o Dr Sharfstein diz que sua experiência é que os pais seguem sim as recomendações das agências reguladoras, citando o caso da diminuição da Síndrome de Reye¹⁵ após campanha sobre uso infantil de aspirina e principalmente a diminuição das notificações de intoxicação em menores de dois anos após a própria FDA deixar de recomendar o uso de *OTC* para tosse e resfriado nessa população, em outubro de 2007. Ele relata que nesse grupo as overdoses caíram 45% e os erros de prescrição caíram 54%. Ele conclui sua fala com um apelo: “Eu advirto ao FDA não deixar o medo sem embasamento guiar a tomada de decisões. Os pais merecem saber a verdade sobre esses produtos para crianças” (FDA, 2008b, p. 19, tradução minha,).

Após a fala do Dr Sharfstein, foi aberto o espaço para o debate. A primeira ponderação veio do Dr Jenkins, diretor do Escritório de Novas Drogas. Ele questiona o motivo do recorte em seis anos para a proibição dos produtos para tosse e resfriados e

¹⁵ Síndrome grave causada pelo uso de aspirina em crianças com doença viral.

também o motivo de manter a aprovação dos mesmos medicamentos em casos de alergias como a rinite alérgica (FDA, 2008b).

Ou seja, ele questiona o porquê desse recorte de proibição da medicação para crianças de até seis anos de idade se os palestrantes a consideram pouco seguras ou ineficazes para todas as faixas etárias. E também, destaca o fato que muitas classes medicamentosas utilizadas para tratar resfriados, como os anti-histamínicos, antitussígenos e descongestionantes nasais, são empregadas no tratamento das alergias respiratórias. Nesse ponto sobressai uma contradição: como os medicamentos podem ser ineficazes e perigosos para uma afecção e para a outra não, na mesma dose e faixa etária? Será que caso a proibição seja efetuada ela deva englobar os tratamentos para alergias?

Também o Dr Ganley, diretor do Escritório de Drogas de Prescrição Livre no FDA (*Nonprescription Products*), pergunta como o Dr Sharfstein pode afirmar que os pais não irão oferecer os produtos destinados aos adultos para as crianças se o mercado retirar as formulações indicadas para menores de seis anos. Ele cita um estudo publicado na *Pediatrics*, revista de divulgação científica com grande impacto dentro da pediatria, que entrevistou pais de crianças intoxicadas com desfecho fatal e descobriu que 90% deles não buscariam recomendação médica, caso as instruções para uso dos medicamentos não estivessem presentes na bula (FDA, 2008b). Ou seja, mesmo para as vítimas de intoxicação por remédios as bulas medicamentosas são as únicas fontes consultadas durante o uso da medicação, os pacientes não recorrem aos médicos para obterem informações sobre essas drogas mesmo quando não há informação na bula.

Esse estudo sugere que quanto menos informações disponíveis nas bulas das medicações mais vulneráveis estarão os usuários daquela medicação, inclusive com risco de morte. Essa conclusão expõe uma dificuldade de acesso ao profissional de saúde em si, muitas vezes a relação paciente/medicamento não passa pelo cuidado do médico, enfermeiro ou farmacêutico. Essa fala também faz um paralelo com as preocupações em relação aos formulários de terapêutica infantis de 1920, os médicos na época também apresentavam ponderações positivas e negativas a respeito de informar a população leiga em como dosar e administrar os medicamentos (Torcato, 2018). Ao

longo desses 100 anos, o objetivo maior seria evitar erros de dosagem, porém, sem facilitar extremamente o acesso às medicações.

O caso de mortes em crianças decorrente de intoxicações farmacológicas, citada pelo Dr Ganley, do departamento de *Nonprescription Drugs* do FDA, foi colocada de forma dramática no debate. A morte de crianças é um tema que provoca comoção dos ouvintes e traz potência para a argumentação. Acontece que essa fala exclui da discussão uma questão importante de acesso à saúde, qual seja, a de culpabilizar a família por não buscar recomendação médica sem contextualizar a dificuldade que essas pessoas têm de acesso a um serviço de saúde, muitas vezes custoso. Além disso, o Dr Ganley minimiza o poder que as agências reguladoras exercem sobre o consumo do medicamento, colocando toda a responsabilidade do consumo nos responsáveis pelas crianças.

A contra-argumentação do Dr Sharfstein se baseia em reafirmar o poder que a agência reguladora possui em diminuir a acessibilidade do produto nas prateleiras, controlar o marketing das indústrias farmacêuticas e realizar estratégia de educação da população sobre os riscos de utilização dessa mercadoria. Segundo ele, isso seria suficiente para evitar a migração para utilização de produtos de adultos ou crianças maiores em menores de seis anos (FDA, 2008b).

O que está sendo avaliado nesse momento do debate são as estratégias para diminuir os eventos de intoxicação. Por um lado, temos um conjunto de medicamentos que são extremamente acessíveis e alvo de marketing intensivo, gerando receitas de milhões de dólares e de uso maciço pela população americana, porém, com instruções na bula sobre dosagem para crianças na faixa etária a partir de dois anos.

No outro lado, temos a suposição de que a regulação, ou seja, a proibição de uso em menores de seis anos, irá dificultar o acesso a esses produtos, porém os medicamentos continuariam nas prateleiras com a informação de dosagem apenas para as crianças maiores de seis anos. Essa estratégia se baseia na confiança de que os pais ou cuidadores acatariam as recomendações de não utilizar esses produtos em menores de seis anos e para aqueles que não respeitassem essa premissa, uma exposição a uma

dosagem maior, ou menos controlada, da substância aumentaria o risco de efeitos adversos.

Os efeitos adversos possíveis de surgirem após uso dessas medicações são morte, convulsões, batimentos cardíacos acelerados e níveis reduzidos de consciência (SCHIFFENBAUER, 2010). Evitar tais efeitos seria um dos pontos mais importantes da luta pela proibição dessas drogas.

Em outras palavras seria a escolha entre qual risco é mais interessante de assumir. Expor milhões de crianças a pequenas dosagens de medicamento ou expor um grupo seletivo de crianças (àquelas cujas responsáveis não irão acatar as normas do FDA) a grandes dosagens de medicamento? Qual das opções deve ser vislumbrada por uma agência que assume o compromisso de zelar pela saúde da população? Qual o poder, de fato, que o FDA possui no controle desses desfechos?

A opção escolhida pela agência até agora é a primeira: a de expor na bula as dosagens para crianças de dois a seis anos. No entanto, observamos os estudos apresentados nessa dissertação sobre como isso aumenta o risco de intoxicações devido ao uso maciço do produto nessa faixa etária. Também estão presentes na reunião representantes de prestígio da pediatria exigindo que a bula seja direcionada para crianças maiores de seis anos para assim, diminuir o uso disseminado nessa faixa etária. É possível considerar que alguns cuidadores irão continuar utilizando esses produtos de qualquer forma, assim como podemos pensar que as pessoas utilizam as formas mais incoerentes e criativas para lidar com o adoecimento dos filhos. Ainda assim, é necessário que haja um norte, uma posição oficial dos responsáveis institucionais do uso dessas substâncias, no caso, as agências reguladoras.

Apesar disso, o Dr Ganley traz o dado que 80% das intoxicações em crianças de dois a cinco anos são fruto de ingestão acidental, ou não supervisionada, desses produtos (FDA, 2008b). Ou seja, a dose prescrita na bula seria responsável apenas por uma pequena parcela das intoxicações, demonstrando assim, que a presença da bula com as doses estabelecidas aumenta a segurança do produto para o consumidor.

Durante a discussão, o Dr Sharfstein aponta diversas vezes que não existem estudos suficiente sobre eficácia e segurança, porém existem alguns estudos

relacionando parte desses medicamentos a eventos graves. Ele sugere começar pela substância fenilpropanolamina, utilizada para diminuir a congestão nasal, porém com indícios de que aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC). Essa substância, segundo sua sugestão, pode iniciar o processo de regulação da categoria, já que o risco versus benefício seria bastante evidente e justificável para a proibição da substância (FDA, 2008b).

Podemos observar um conflito direto de interesses logo nesse início da reunião. De um lado, o médico Dr Sharfstein milita pela proibição desses fármacos em menores de seis anos e, do outro, dois diretores do FDA questionam essa posição. O Dr Jenkins argumenta sobre o fato dessas medicações serem utilizadas para alergias e o porquê da limitação de idade em seis anos; o Dr Ganley traz dados sobre os perigos que as crianças pequenas estariam expostas ao limitar as informações da bula a usuários maiores de seis anos.

O próximo palestrante da reunião é o Sr Daniel Jay Levy, ex-presidente do núcleo de Maryland da Academia Americana de Pediatria e praticante de pediatria na rede privada durante 30 anos. Para o Sr Levy, não deve ser levado em consideração se os pais/cuidadores irão usar os produtos para resfriado ou não, de forma *off label* (fora do preconizado na bula farmacêutica) após a sua proibição. Para ele, é importante oferecer a essas pessoas alternativas e ressaltar a vulnerabilidade desses grupos como pais ou cuidadores jovens lidando com crianças doentes (FDA, 2008b).

A juventude aqui é colocada para desvalorizar o potencial que esses cuidadores possuem no sentido de decidir o melhor tratamento de saúde para os seus filhos. É colocado um julgamento moral que relaciona juventude com imaturidade, decisões exasperadas e falta de resiliência frente às situações. Ou seja, pais muito jovens ou adolescentes seriam mais vulneráveis a optarem por escolhas medicamentosas que colocariam em risco suas crianças.

O Sr Levy fala sobre a sua prática de pediatria privada, na qual costumaria explicar aos pacientes que essas medicações atrapalham a defesa natural do organismo e que o melhor remédio é o tempo, visto que são infecções autolimitadas e que alternativas como

mel e sopa de galinha podem agir de forma melhor para essas infecções do que os OTC (FDA, 2008b).

É interessante destacar no discurso desse médico de que lugar parte a sua fala. Ele é um médico prestigiado que atende em uma cidade pequena, faz questão de marcar a sua idade, identificando-se como pai e avô. Podemos supor que existe uma efetiva comunicação desse médico com os seus pacientes, baseada em confiança nas suas deliberações. É algo observado no exercício da medicina que quanto maior o prestígio de determinado profissional, maior o conforto em não prescrever medicações nas consultas.

De forma inversa, podemos observar o incômodo dos jovens médicos em não corresponder às expectativas dos pacientes em seres medicados de forma farmacológica. Para os recém-formados é muito mais difícil assumirem uma posição ativa e a presença do fármaco pode facilitar a interação médico-paciente, já que traz os dois atores para um lugar de confortável familiaridade.

Apesar disso, o Dr Jenkins questiona qual a geração de pediatras que está mais disposta a abrir mão desses produtos e qual a penetração que as divulgações da Academia Americana de Pediatria possuem nas práticas pediátricas. Ele sugere que os pediatras mais novos estejam mais abertos a novas práticas, como abrir mão de prescrever xaropes para tosse (FDA, 2008b).

Sendo assim, os conflitos geracionais dos praticantes de pediatria apresentam vantagens e desvantagens a respeito do seguimento de recomendações de órgãos nacionais e mudanças de conduta. Assim como a inovação no atendimento repercute mais extensivamente nos mais novos, são eles que, muitas vezes, referem dificuldades de abrir mão do medicamento no seu sentido final de cuidado de saúde. Ou seja, a prescrição apesar do seu caráter normativo e científico é atravessada por muitos fatores que estão além do protocolo clínico. Podemos supor que além da idade, fatores como: gênero, localidade e situação socioeconômica dos pacientes também devem interferir na decisão do quê e de como prescrever.

Em resposta a essa suposta resistência pela comunidade pediátrica insinuada pelo Dr Jenkins, o Sr Levy relata que sua fala a respeito dessas substâncias é bem recebida

em Conferências e Exibições da Academia, e que muitas pessoas o parabenizam por sua posição pessoalmente ou via e-mail, sugerindo que tal mudança é apoiada pelos seus interlocutores (FDA, 2008b).

Após a sua fala, o Sr Levy é questionado sobre o porquê de não se levar em consideração o uso indevido de medicamentos após proibição na faixa etária de menores de seis anos e ele rebate dizendo que o importante para a medicina baseada em evidências são os dados de segurança e eficácia da droga na forma como é recomendada e que esse deve ser o foco na discussão das agências regulatórias e não o pensamento de como a população irá assimilar essas recomendações (FDA, 2008b).

Essa fala é interessante porque coloca em evidência o que significa a regulamentação na teoria e o que de fato essa lei irá representar na vida das pessoas. O papel do legislador deve ser projetar a lei para que ela seja a mais organizada, clara, precisa e racional ou ela deve ser pensada na forma que a sua aplicabilidade se aproxime do ideal que se deseja alcançar?

Até mesmo podemos pensar no que significa pensar uma lei tomando como verdade que aqueles a quem ela se endereça não irão cumpri-la. Por mais que a aplicabilidade da lei seja importante, a reincidência dos diretores em levantar sempre os mesmos questionamentos sobre isso ao longo do debate nos incita a pensar que isso é uma forma de abstenção da responsabilidade sobre esses fármacos.

Mais adiante no debate, Sr Levy acrescenta que o uso dessas medicações posterga a visita ao médico e os seus efeitos acabam sendo misturados com o agravamento da doença para quadros de asma, pneumonia ou condições que necessitem de hospitalização. Ele questiona quando é inserido uma mensagem na bula de “pergunte ao médico” no lugar de “não use essa medicação”, se de fato nesses casos os médicos seriam acionados (FDA, 2008b).

Muito provavelmente os médicos não são acionados em casos de dúvidas a respeito desses medicamentos, até mesmo porque todo o processo de comercialização da medicação de OTCs é pensado de forma a dar autonomia aos pacientes em relação ao uso. É possível pensar nesse endereçamento à figura do médico exposto na bula de duas formas: a primeira para reafirmar que o produto possui aval da medicina e a

segunda, e mais importante, para eximir a indústria farmacêutica da responsabilidade das consequências do uso incorreto do produto.

O próximo palestrante é o Dr David Bromberg, pediatra com 30 anos de experiência e representante da *American Academy of Pediatrics* (AAP) na reunião. O Dr Bromberg inicia a sua fala pontuando a falta de estudos das medicações para tosse e resfriado em crianças tanto no sentido de eficácia quanto em segurança. Ele relata que os resultados de eficácia em adultos foram extrapolados para as crianças e que estudos nas últimas duas décadas não conseguiram provar eficácia maior que o efeito placebo e ainda apontaram questões sobre a segurança, incluindo risco de morte (FDA, 2008b).

O Dr Bromberg se propõe a expressar as opiniões da AAP sobre as nove questões apontadas pelo FDA, disponíveis no anexo. Em resposta à primeira pergunta, ele sugere que estudos de farmacocinética, eficácia comparando droga e placebo e estudos de seguimento pós comercialização devem ser conduzidos para comprovar a segurança e eficácia dessas drogas em crianças (FDA, 2008b).

A segunda questão sobre se as drogas deveriam ser comercializadas com ou sem prescrição médica, na opinião da Academia, depende do resultado dos estudos mencionados acima. Sobre a terceira pergunta se os produtos devem continuar sendo disponíveis para maiores de dois anos, a AAP sugere uma suspensão provisória da comercialização, promoção e publicidade desses produtos, assim como uma revisão das precauções descritas nas bulas (FDA, 2008b).

Sobre a quarta questão, Dr Bromberg afirma que os estudos devem ser realizados em todas as idades e que, do ponto de vista anatômico e imunológico, as crianças e os adultos possuem diferenças tão consideráveis quanto as da farmacocinética. Sobre extrapolar os dados de adultos para crianças maiores ele afirma que não há dados confiáveis sobre eficácia em adultos. Ele defende que os produtos sejam testados de forma individual ainda que o produto seja comercializado em forma de combinações farmacológicas (FDA, 2008b).

Sobre a questão de sobrepor o efeito colateral tomando princípios ativos semelhantes, ele sugere que os compostos químicos sejam mais aparentes nas embalagens e nas bulas. Ainda apoia iniciativas como seringas dosadoras, dispositivos

de administração de doses únicas e limitar a disponibilidade de produtos com combinações farmacológicas (FDA, 2008b).

O Dr Bromberg defende que se uma medicação é indicada para determinada faixa etária, ela deve ser estudada nessa faixa. Além disso, ele pontua que essas medicações são utilizadas em doenças benignas e autolimitadas e que na ausência de dados de eficácia sobre esses produtos qualquer risco assumido pelo uso da droga é inaceitável, essa ausência de aceitação dos riscos desses produtos será reproduzida pelas falas do Dr Shannon, da Dra Zuckerman e pelo Dr Blumer (FDA, 2008b).

Após essa fala é aberta a sessão de perguntas e o Dr Ganley questiona que se os estudos comprovassem dados de eficácia eles deveriam ser baseados no peso da criança e se a academia acredita que os pais sejam capazes de saber e oferecer corretamente a droga relacionando a dose com o peso dos filhos (FDA, 2008b).

Nesse momento, é possível destacar novamente esse deslocamento de responsabilidade da agência reguladora para a unidade familiar. O argumento desqualifica a busca por evidências científicas culpabilizando os cuidadores por negligência de não acompanhar o desenvolvimento dos seus filhos no pediatra, onde os mesmos deveriam ser pesados e medidos com regularidade.

Para contra-argumentar, o Dr Bromberg diz que depende se o cuidador será a mãe ou o pai, ele acredita que as mães são capazes de saber o peso dos filhos, mas os pais não (FDA, 2008b). Essa fala coloca uma perspectiva de gênero na discussão, além da transferência de responsabilidade para o âmbito familiar, ela ainda é desproporcionalmente dividida entre os cuidadores, ou seja, a mãe assume o papel principal no cuidado da criança.

A discussão é encerrada assumindo que as bulas podem apresentar correlações com a idade e dose, além da dose e peso do paciente. Nesse momento, a presidente do debate, Sra Axelrad, questiona qual seria a viabilidade de conduzir estudos de segurança e eficácia para cada droga comercializada em todas as faixas etárias, e supõe que a dificuldade de conduzir esses estudos retiraria um grande número de substâncias do mercado (FDA, 2008b). Essa fala será melhor explorada durante o discurso dos representantes da indústria farmacêutica mais adiante.

O Dr Jenkins comenta que, se a principal sugestão é que essas drogas não funcionam e não são seguras, se seria ético realizar esses estudos de drogas versus placebos em crianças pequenas. O Dr Bromberg responde que a disponibilidade desse tipo de medicação é tão grande que seria ético levantar embasamento científico sobre esse produto (FDA, 2008b).

O próximo palestrante é o Dr Snodgrass, professor de pediatria e farmacologia/toxicologia na *University of Texas Medical Branch* e catedrático do comitê de drogas da Academia de Pediatria. Ele informa que veio à reunião para expressar a sua opinião pessoal (FDA, 2008b). Podemos concluir pelo lugar de fala que esse professor será a favor da proibição de xaropes em menores de seis anos, como sugere sua experiência em toxicologia e sua ligação com a AAP.

O professor sugere que os ensaios clínicos podem usar o mel negro como substância ativa a ser comparada com os *OTC*, já que existe, atualmente, estudos comprovando alguma eficácia do seu uso para os sintomas de tosse e resfriado. Sobre a questão levantada pelo Dr Ganley, ele afirma que a variabilidade da droga relacionada ao peso da criança é da ordem de 40%, enquanto a variabilidade relacionada à altura é de 25%, mas independente dessa variação o mais importante seria que os estudos fossem capazes de comprovar a eficácia das substâncias, independentemente do critério: peso, altura ou idade (FDA, 2008b).

Sobre a segunda questão do FDA, ele afirma que os antialérgicos devem permanecer disponíveis na condição de *OTC* quando indicados para tratar alergias. Sobre o uso de formulações de adultos em crianças, ele admite que pode acontecer, mas que esse efeito pode ser minimizado com campanhas de educação. Ele concorda com seus antecessores de que o ponto de corte em seis anos deve ser almejado por se tratar de uma população mais vulnerável a efeitos colaterais, mas que na faixa etária de 0 a 17 anos nenhum estudo conseguiu comprovar eficácia desses produtos (FDA, 2008b).

O Dr Snodgrass cita o exemplo da substância difenidramina, um antialérgico comercializado no Brasil com diversos nomes comerciais: Benalet®, Endcoff® e Benatux®. Ele relata que, ao estudar uma droga antes da fase I dos estudos, se presume que a dose terapêutica é menor do que a dose tóxica ou a dose necessária para provocar

efeitos adversos. Porém, em crianças a sedação ocorre antes de qualquer efeito benéfico da droga. Nesse caso, é impossível mensurar a margem de segurança do uso da medicação e nos faz pensar qual o real objetivo em usar essas substâncias (FDA, 2008b).

Nesse ponto, o Dr Snodgrass está sugerindo que o principal objetivo dessas medicações não é diminuir os sintomas da tosse, congestão nasal ou indisposição, mas sim sedar a criança para que ela e os pais consigam dormir. Esse relato é coerente com alguns estudos encontrados, como o artigo australiano onde os cuidadores usavam *OTC* com a intenção de buscar efeito sedativo nas crianças e um estudo espanhol que observou como fator de risco para intoxicação fatal em crianças justamente o hábito de usar essas medicações objetivando o efeito sedativo (ALLOTEY, REIDPATH, ELISHA, 2004) e (DART et al, 2009).

No estudo australiano foram selecionados 40 cuidadores de crianças menores de 5 anos de idade de classe média alta na Austrália. Além das indicações formais do medicamento, os cuidadores também tratavam com *OTCs* de forma “preventiva” o que eles identificavam que eram sintomas nas crianças, tais como: “ele parecia estar produzindo algo”, “ela não parecia normal”, “rabugento”, “parecia sempre infeliz”, “choramingão”, “irritadiço”, “uma birra após a outra”, “choro prolongado”, “bravo” e “cansado demais”. Por esses motivos, os autores do estudo consideraram que os *OTCs* estavam sendo usados como uma medicação social, ou seja, com a intenção de modificar ou controlar o comportamento da criança (ALLOTEY, REIDPATH, ELISHA, 2004).

Essa conclusão reverbera o que foi apresentado no final do primeiro capítulo pela médica inglesa. O papel social dessas drogas de mediar e moderar emoções transcende o seu uso biofarmacológico e assume uma representação holística se deslocando em concepções de praticidade, cuidado, saúde e doença.

Além disso, nesse estudo australiano os analgésicos eram administrados quando o mal comportamento da criança era ressignificado como sinal de dor e os cuidadores também administravam anti-histamínicos com a intenção de induzir sono nos filhos. Uma das mães relata que, quando a filha se sentia irritada, ela já apontava diretamente para o remédio contendo anti-histamínicos; outros familiares relatam usar essas drogas para os filhos suportarem viagens de longas distâncias (ALLOTEY, REIDPATH, ELISHA, 2004).

Um dos motivos para oferecer esses medicamentos também era a necessidade de que as crianças fossem aceitas em creches ou por terceiros enquanto os pais iam para o trabalho, no entanto a principal indicação desse uso social da medicação era fazer as crianças dormirem. Uma das mães afirma que começou a usar *OTCs* para problemas de dentição do filho e não sabe dizer se o medicamento foi útil ou não nesse propósito, mas ao perceber que o remédio provocava sono, ela começou a usar a substância para esse fim todas as vezes que percebia a dificuldade de a criança dormir. Os pais afirmavam que o medicamento funcionava muito bem para esse fim e que após uma boa noite de sono as crianças se mostravam mais calmas e tranquilas (ALLOTEY, REIDPATH, ELISHA, 2004).

Os pais recebiam indicações de usar o remédio para esse fim por médicos, enfermeiros e profissionais de creches. Uma das mães relatou que uma enfermeira conhecida dela utilizava esses medicamentos dentro de uma instituição para crianças órfãs como parte dos cuidados de rotina médica. Uma outra mãe afirmou que os adultos usam diversos medicamentos para aprimorar sua rotina diária e não entendia porque esse cuidado não deveria se estender às crianças. Eles não perceberam, durante esse estudo, nenhuma precaução médica ao usar essas medicações exceto o mascaramento de doenças, já que, fazendo uso contínuo dessas medicações, alguns sintomas de doenças infantis poderiam não aparecer (ALLOTEY, REIDPATH, ELISHA, 2004).

A respeito dessa pesquisa australiana, merece destaque o quanto “as conclusões” dos estudos científicos sobre a eficácia ou não são “misturadas” a práticas, valores, ideias, formas de agir, concepções de doença/saúde/tratamento/cuidado/não negligência. Esses fatores que vão determinar se a ideia de eficácia (para a medicina baseada em evidências) de fato é a mesma ideia de eficácia para os responsáveis e para os prescritores. É apresentado no artigo a visão de que para os cuidadores a eficácia do remédio se traduz na possibilidade de fazer a criança dormir, para que ela fique mais tranquila e até mesmo mais feliz. Adicionados na rotina de algumas crianças, essas substâncias assumem um papel “cosmético”, daquilo que irá aprimorar a sua rotina normal trazendo benefícios que permitirão uma melhor adaptabilidade social.

Retomando a reunião do FDA (2008b), o Dr Jenkins pergunta ao Dr Snodgrass se os antialérgicos, que fazem parte dos *OTC*, funcionam para tratar rinite em crianças e se

existem dados confiáveis sobre segurança e eficácia para esse grupo específico. Ele pergunta também se ele estaria mais disposto a extrapolar dados de eficácia de adultos e crianças mais velhas para medicações indicadas no tratamento de alergias (que muitas vezes são os mesmos produtos para tratar resfriados).

O professor responde que, apesar de não existirem muitos estudos sobre o assunto, a experiência clínica dele é que essas substâncias funcionam e que estaria mais propenso a extrapolar os dados nesse caso, apesar de supor que mais estudos seriam importantes. Ele não foi o único palestrante que defendeu essa conduta: o Dr Spigarelli argumentou que extrapolar a dose de adultos para crianças mais velhas aumenta a aderência do tratamento e previne erros quando realizada com segurança (FDA, 2008b).

Nesse momento, a Dra Mathis, diretora associada do FDA, retorna o assunto de estipular as doses baseado no peso ou na idade. Ela questiona a capacidade dos pais de seguir tais instruções após todo o esforço das companhias de levantar dados sobre segurança e eficácia (FDA, 2008b).

Segue uma longa discussão sobre o tema, apontando de forma transparente a disputa de poder entre uma agência reguladora, capaz de fazer sanções, divulgar informações, proibir produtos e os cuidadores de crianças que baseados em diversas experiências, marketing, crenças, instruções recebidas por especialistas irão ao final dessa cadeia produtiva de saberes, administrar alguma dose do produto, ou não, nas crianças.

Nesse sentido, caberia ao FDA utilizar o seu poder para proibir as medicações para tosse e resfriado em menores de seis anos, recrutando todo o seu aparelhamento legal, desafiando os interesses da indústria farmacêutica, dispondo de grande arsenal técnico- científico para o julgamento de cada caso e produzindo material informativo para os pais. Todas essas atribuições seriam justificáveis se os pais são livres para utilizar os medicamentos que permanecerão nas prateleiras (para maiores de seis anos e adultos) e administrarem como bem quiserem essas doses em seus filhos, os mesmo que eles, segundo os diretores do FDA, nem sequer sabem o peso e a altura?

Essas são as falas que surgem ao longo dessa discussão, isso que de fato motiva esses agentes nesse momento, essas ponderações têm peso semelhante aos dados

matemáticos meticulosamente extraídos dos diversos estudos apresentados pelos palestrantes e por essa dissertação. E é com isso que o FDA, representado pelos seus diretores, pretende justificar a sua permissividade frente a essas medicações.

Retomando à reunião, o Dr Snodgrass é questionado pelo Dr Jenkins sobre os *endpoints* dos estudos, ou seja, o que seria determinado como um resultado eficaz de sua administração. Ele, em resposta, lista os seguintes sintomas que deveriam ser amenizados ou abolidos com o uso de medicação sintomática: tosse ou tosse noturna, rinite, descarga nasal, febre, irritabilidade, inquietação, vômitos, diarreia, dores de cabeça e irritação nos olhos (FDA, 2008b).

A partir disso, o Dr Jenkins questiona com que idade ele considera que as crianças seriam capazes de quantificar esses sintomas em um universo de pesquisa. Em que momento seria necessário admitir a percepção de um observador externo e como isso pode ser quantificado (FDA, 2008b).

Essa é uma questão que inicia uma discussão que se acirrará ao longo do encontro. As aferições de sintomas autolimitados em crianças passam por diversos vieses e estipular por critérios científicos rígidos a eficácia pode se tornar uma tarefa impossível no exercício dos ensaios. Existe a questão ética desses sintomas necessitarem ser observados por uma terceira pessoa em crianças pequenas, seja ela um familiar ou um profissional de saúde.

Há ainda, como relatado pelo Dr Jenkins, posteriormente uma ciência de que estudos que apresentam uma melhora singela ou que possuem diversos *endpoints* necessitam uma amostra grande de pacientes para que se provem relevantes estatisticamente (FDA, 2008b).

O Sr Levy defende que a eficácia deve ser relatada pelos pais porque a principal motivação em usar esses produtos é que a criança melhore mais rápido para que possa voltar à escola ou à creche e para que os pais possam trabalhar (FDA, 2008b).

O próximo médico a se apresentar é o Dr Michael Shannon. Ele é pediatra e emergencista no *Children's Hospital Boston*, toxicologista no centro de controle de intoxicações Massachusetts e Rhode Island e professor de pediatria na Faculdade de Medicina de Harvard. Ele também foi um dos signatários da petição apresentada ao FDA

em março de 2007 e se apresentou nessa época ao comitê do departamento de drogas sem prescrição médica (FDA, 2008b).

Ele parabeniza as ações deste comitê que resultaram na retirada voluntária pela indústria das medicações direcionadas aos menores de dois anos. E solicita ao FDA que reexamine a eficácia e segurança dos *OTCs* e caso não sejam comprovados, que suas formulações sejam retiradas de circulação (FDA, 2008b).

Nesse encontro, o Dr Shannon se propõe a responder a sétima questão sugerida pelo FDA: se medicamentos tópicos e intranasais devem participar dos novos estudos sobre *OTC*. Todas essas perguntas publicadas pela FDA na chamada pública se encontram listadas no anexo. Ele relata que 13% das intoxicações reportadas em 2006 foram de produtos administrados por via dermatológica ou tópica nasal. O professor argumenta que as preparações para uso tópico possuem potentes princípios ativos como vasoconstritores, estimulantes, anestésicos, antissépticos e óleos de plantas (FDA, 2008b).

Dentre os efeitos colaterais mais importantes, os vasoconstritores causam efeito rebote, ou seja, provocam o sintoma que deveriam diminuir quando descontinuados, os estimulantes como a efedrina e a pseudoefedrina provocam arritmias e dependência química (Cipriano, 2018), os anestésicos tópicos podem gerar reações adversas fatais como a metahemoglobinemia, uma condição rara que leva a quadros de cianose e morte (Yazbeck-Karam, Aouad e Kaddoum, 2004). Além disso, antissépticos podem provocar quadros alérgicos e derivados de plantas como a cânfora podem causar convulsões por exposição via oral, inalatória e/ou dérmica em crianças (KHINE, et al, 2009)

O Dr Shannon relata que, apesar das drogas serem usadas por pouco tempo, a toxicidade dos produtos é relevante. Em 2006, 11.500 exposições à cânfora foram notificadas no centro de controle de intoxicações, dessas 87% eram crianças com menos de seis anos. Citou também o efeito rebote causado pelos vasoconstritores nasais que aumentam o ingurgitamento nasal e geram mais congestão (FDA, 2008b). Ou seja, mesmo as preparações compreendidas pelo público leigo como inofensivas como a cânfora devem ser tratadas com cautela.

O Dr Shannon questiona se, após os OTC orais serem proibidos, essas medicações intranasais não irão expandir o seu mercado, apresentando-se como alternativa para tratar os sintomas de resfriado. Por isso, ele considera que esses produtos devam ser considerados com a mesma desconfiança que as formulações orais (FDA, 2008b).

Ele recomenda que a atuação do FDA se baseie em 4 passos. O primeiro seria um exame rigoroso da segurança e eficácia dos OTC e os que não forem embasados por novos estudos sejam retirados do mercado. O segundo passo seria incluir entre os proibidos os produtos tópicos ou de inalação. O terceiro seria delimitar o tempo para essas drogas serem comercializadas até a obtenção de novos dados. O quarto passo seria uma chamada por retirada voluntária dos produtos pela indústria enquanto novos estudos são produzidos e no caso de resistência a isso que esses produtos modifiquem a sua abordagem para não se apresentarem mais como seguros, efetivos e recomendados por médicos (FDA, 2008b).

Após a exposição, um dos médicos pergunta ao Dr Shannon se ele acredita que resultados de pesquisa sejam o suficiente para mudar os hábitos e crenças das pessoas em relação à medicação (FDA, 2008b). Essa é uma questão a qual essa pesquisa também se dedica a analisar, existe um longo caminho a ser percorrido desde a formulação de bulas pela indústria, ensinamento da prática médica para os clínicos, penetração das peças publicitárias, comercialização do produto, entendimento do usuário sobre aquela substância e no fim, último dessa longa cadeia de eventos, a ingestão da droga. Além dessas previsões práticas, se insinua, sobre esse ato os símbolos, signos e percepções de eficácia, riscos, cura, saúde e doença.

Sobre essa questão complexa, o Dr Shannon responde que, com a proibição e consequente diminuição da disponibilidade dos produtos, será mais difícil o acesso e consequentemente teremos menos casos de intoxicação. Porém, o argumento do Dr Ganley desautoriza essa fala pontuando que as formulações para adultos permanecerão disponíveis. A discussão continua com a retomada dos dados trazidos pelo Dr Sharfstein, que o número de intoxicação em menores de dois anos diminuiu após a retirada voluntária dos produtos no mercado (FDA, 2008b).

Sobre isso, o *habitus*, uma estrutura geradora e unificadora do conjunto de práticas e ideologias de um grupo de agentes, e o estilo de vida, capacidade de distinção, que surge preferencialmente em um *habitus* são conceitos interessantes para pensar nessa fala. É possível pensar na prática médica como um *habitus* que está para além da vontade individual (BOURDIEU, 1998). O domínio completo dessa prática não está sedimentado nas mãos do médico, muito menos está sob o poder da instituição de protocolos, essa prática está socializada por meios que transpassam a lógica individual de cada um.

Essa estrutura que se impõe sobre os indivíduos explica, em parte, porque existe uma contradição tão aparente entre o que o médico, enquanto ser atribuído das melhores intenções em oferecer o tratamento mais eficaz e menos perigoso possível, apresenta de elaboração técnico-teórica e o que, de fato, ocorre na interação social médico-paciente-medicamento, durante o atendimento clínico.

O debate termina quando o Dr Ganley questiona quem o Dr Shannon considera criança, trazendo nesse momento um corte para quem é vulnerável e merece ser protegido, e questiona se todos menores de 18 anos não deveriam deixar de ter acesso ao produto. O Dr Shannon concorda com essa afirmação, mas reitera que a urgência, no momento, é o limite de seis anos assinado na petição (FDA, 2008b).

É importante ressaltar nesse ponto o conflito de interesses entre o Dr Shannon, pediatra, toxicologista e um dos signatários da petição de 2007 pela proibição dos xaropes e o Dr Ganley, diretor do Departamento de produtos dispensados de prescrição médica do FDA. Apesar do Dr Ganley não negar diretamente as colocações do Dr Shannon ele se preocupa em destacar o que no discurso pode ser ambíguo ou problemático. Essa estratégia tem como objetivo minar gentilmente a força do argumento do falante.

Podemos pensar que essa estratégia do representante do FDA visa defender os interesses da própria agência. Como será comentado mais adiante, a variedade e disseminação das medicações para tratamento de resfriado ou tosse seria um grande complicador para abordagem regulatória do FDA. Além disso, essa disputa deveria envolver intensa divulgação em meios de comunicação e espaços científicos. Por fim,

talvez essas substâncias poderiam colocar em xeque qual é o verdadeiro alcance e poder que as agências regulatórias desempenham sobre as medicações.

O próximo palestrante é a Dra Janet Serwint, professora de pediatria no Hospital Johns Hopkins e pediatra há 20 anos. A médica relata que aprendeu a receitar remédios para tratar tosse e resfriado rotineiramente na residência médica e, posteriormente, em seus estudos sobre eficácia e risco de mortalidade abandonou a prática. Hoje, ela ensina aos residentes sob sua supervisão a não prescreverem tais remédios (FDA, 2008b).

Ao contrário do Dra Serwint, minhas experiências com os xaropes não foram iniciadas durante a residência médica. Eu fiz residência em pediatria no Rio de Janeiro, Brasil, o meu primeiro contato com os remédios para tosse foi no pronto-socorro onde trabalhava ainda como acadêmica de medicina em São Gonçalo (RJ). Como não aprendíamos sobre esses remédios na faculdade, nem durante as aulas teóricas e nem durante o internato, os representantes de laboratórios farmacêuticos distribuíam bulários contendo os nomes comerciais dos fármacos e as doses recomendadas para crianças. Esse movimento pode ser compreendido como uma tentativa da indústria farmacêutica de educação paralela ao ensino universitário, uma forma de complementar, aliado aos próprios interesses, aquilo que não pode ser alcançado pela indústria durante o ensino médico formal. A Dra Serwint defende que as medicações não sejam vendidas nem por prescrição médica e nem por venda livre. Ela relata o caso de uma criança de 2 meses de idade que ficou internada na UTI após tomar um quarto de colher de chá do xarope Robitussin DM, cuja substância é o dextrometorfano, anstitussígeno com ação no sistema nervoso central. As substâncias que agem diretamente no cérebro são particularmente perigosas em crianças, pois podem inibir o controle cerebral dos movimentos respiratórios causando interrupção do movimento respiratório e consequente parada cardíaca. A Dra Serwint pondera a precisão da mensuração da substância envolvida no caso através do uso de uma colher e afirma que, ainda que fosse aferida de forma correta, a dose recomendada no caso foi duas vezes maior que a habitual (FDA, 2008b).

Ela acredita que os índices de mortalidade sobre esses produtos são subestimados porque os seus efeitos dificilmente entram no conjunto de diagnósticos diferenciais, porém, efeitos como sedação, variações na pressão arterial e convulsões

podem ser eventos rastreáveis pelos centros de intoxicação. Ela comenta sobre o potencial de toxicidade dos medicamentos para tosse e resfriado que incluem: letargia, arritmia cardíaca, apneia, eventos agudos ameaçadores à vida e morte (FDA, 2008b).

Em um levantamento feito por pelo Dra Serwint em 270 crianças que passaram por eventos ameaçadores à vida, aproximadamente 5% haviam consumido medicações para tosse e resfriado. Ela enfatiza que nem nos registros médicos essas medicações são valoradas como importantes e pacientes desprivilegiados financeiramente possuem maior dificuldade em seguir instruções da bula (FDA, 2008b).

O Dr Jenkins questiona se, após o comitê de 2007 ter deliberado contra a comercialização das substâncias para tosse e resfriado nos Estados Unidos em menores de dois anos, os pediatras passaram a prescrever menos esse tipo de medicação. A Dra Serwint responde que a resposta de colegas médicos conhecidos, ou não, e dos pais dos pacientes foi bastante positiva em relação ao abandono dessa prática após a declaração do FDA (FDA, 2008b).

O Dr Jenkins comenta que após essa decisão do FDA muitos veículos de mídia divulgaram informações ambíguas, inclusive de pediatras prescrevendo o uso, e que isso pode voltar a acontecer com a extensão da proibição para seis anos; ele questiona o plano de ação para informar aos pediatras que esses produtos não podem ser utilizados (FDA, 2008b).

O Dr Bromberg aponta, em consonância com o que vem sendo discutido anteriormente na audiência, que a Academia de Pediatria não recomenda o uso, que o FDA sugere que esses produtos podem não ser seguros para menores de seis anos e que essas informações são parte do esforço educacional da academia. (FDA, 2008b).

O Dr Sharfstein parabeniza os esforços da Academia Americana de Pediatria, mas aponta que é difícil superar os 50 milhões de dólares gastos em marketing informando aos pais que esses produtos são recomendados por pediatras. Ele acha impossível educar os pacientes sem que essa iniciativa da indústria farmacêutica seja limitada. Acrescenta que uma simples mensagem na bula não é mais potente que todo o conhecimento que a pessoa possui impulsionado por mensagens publicitárias intensivas (FDA, 2008b).

A reunião contou também com o Sr Paul Brown, gerente dos assuntos governamentais do Centro Nacional de Pesquisa para Mulheres e Famílias. Ele inicia sua fala pontuando que muitas pessoas não sabem que o FDA nunca exigiu das companhias farmacêuticas que os produtos para tosse fossem eficazes antes de aprová-los. Ele também acrescenta que as companhias reconhecem que os produtos podem fazer mal, porém culpam diretamente os pais (FDA, 2008b).

Ele segue afirmando que os centros de intoxicação recebem 90.000 chamadas por ano relacionadas ao uso destes produtos e que a ingestão não supervisionada desse tipo de medicação é expressivamente maior que as demais. Ele atribui esse fato ao sabor agradável da medicação, além das embalagens atrativas para crianças, muitas vezes, apresentando desenhos animados (FDA, 2008b).

Ele também contesta as informações veiculadas na página www.otcsafety.org, disponibilizada pela indústria farmacêutica, onde é informado para o paciente que os efeitos adversos consistem em raros casos de dosagem incorreta ou ingestão acidental, e que, à luz do número de chamadas aos centro de intoxicação, os efeitos adversos, que incluem, hipertensão, convulsões, AVC, ataque cardíaco, coma e morte, não podem ser considerados raros (FDA, 2008b).

Ele termina afirmando: “A conclusão é que as medicações que não apresentam benefícios não podem ser consideradas medicações de fato”, ou seja, só poder ser denominado medicamento aquela substância que comprovadamente apresentar benefício para a saúde do usuário que fizer uso da mesma (FDA, 2008b, p. 307, tradução minha). No capítulo três, será analisado mais profundamente o que deve ou não ser considerado medicação, se o medicamento é apenas aquela molécula que se demonstra eficaz em estudos de droga versus placebo ou se é aquela molécula capaz de atribuir em si o simbolismo de cuidado e cura.

Um dos componentes mais interessantes desse caldeamento de tensões e forças opostas explanadas nessa reunião foi o caso da Dra Diana Zuckerman. Ela se identifica como presidenta do Centro Nacional de Pesquisa para Mulheres e famílias, ao qual ela garante não existir qualquer conflito de interesses. No entanto, ela informa ser dona de uma quantidade “substancial” de ações da principal companhia farmacêutica que produz

produtos para crianças e que isso poderia justificar um conflito pessoal de interesse em favor dessas substâncias (FDA, 2008b).

Sobre o seu currículo, ela cursou pós-doutorado na Yale Medical School em epidemiologia, e participou das equipes de pesquisa das faculdades de Vassar, Yale e Harvard. Relata também trabalho em políticas públicas atuando tanto no congresso americano quanto no sistema de saúde pública americana. Ela também participa do conselho de duas organizações que trabalham para aumentar os recursos do FDA mas promete apresentar na reunião sua opinião pessoal formada pela sua trajetória acadêmica e profissional. Inclusive ela comenta ter supervisionado a reunião do FDA em 1992 a respeito da regulação de medicamentos para crianças enquanto participante do congresso americano (FDA, 2008b).

Ela conta que os medicamentos para tosse e resfriado mudaram muito ao longo dos anos, porém algo que se manteve inalterado foi a ausência de evidência científica de eficácia dessas medicações; aqui é perceptível a opinião assertiva da doutora sobre o assunto. A Dra Zuckerman traz um estudo publicado pela CDC que indica aproximadamente 7000 crianças menores de 12 anos terem procurado serviços de emergências devido a efeitos colaterais desses produtos. Infelizmente, ela não traz dados que nos permitam acessar esse estudo como autores, ano de publicação e localização da pesquisa (FDA, 2008b).

Além desse estudo, ela também traz dados de vigilância que observaram 90.000 chamadas e três mortes acidentais associadas a esses medicamentos em crianças nos EUA em 2004. Além disso, outra pesquisa de 2006 observou 10 casos de mortes em crianças em uso de medicações para tosse e resfriado em apenas um estado americano. Ela conclui que esses dados provavelmente estão subnotificados, considerando os fatores já comentados que dificilmente na anamnese médica essas preparações não são consideradas suspeitas de causar danos e por isso não são investigadas ou até mesmo registradas¹⁶ (FDA, 2008b).

¹⁶ É importante destacar que o sistema de saúde americano é informatizado e quando há um evento de morte ou suspeita de intoxicação, os medicamentos que o paciente estava fazendo uso são revisados justamente para se identificar eventos de intoxicação por fármacos. No Brasil, os sistemas ainda que informatizados em alguns casos, não são unificados e não permitem esse controle de dados.

Antes da sua fala houve a apresentação dos representantes da indústria farmacêutica que argumentaram estarem realizando estudos para confirmar a segurança e eficácia de seus produtos; argumentaram ainda que estão retirando do mercado os dizeres que afirmam que esses produtos são recomendados pela pediatria. Eles apresentaram também os resultados de pesquisas de sondagem de que se esses produtos fossem retirados do mercado os cuidadores passarão a usar formulações para adultos e crianças maiores em crianças menores de seis anos. Essas afirmações serão retomadas na próxima seção que irá tratar dos representantes da indústria na reunião.

A Dra Diana demonstra a insatisfação em relação à demora da retirada do “recomendado por pediatras” da embalagem argumentando que quando é para beneficiar a indústria, como quando é interessante anunciar uma nova droga, estudo ou qualquer item que faça marketing positivo, as embalagens são trocadas imediatamente e não há a espera para que os produtos saiam paulatinamente das prateleiras a cada compra do consumidor. Além disso, ela denuncia estratégias ocultas de marketing como, por exemplo, utilizar médicos vestindo jalecos na propaganda do produto ainda que não seja dito explicitamente que esse é recomendado por médicos (FDA, 2008b).

Sobre a questão da propaganda, a Sra Axelrad comenta que o órgão responsável por regular isso é o *Federal Trade Commission* e não o FDA. A Dra Zuckerman diz que vem acompanhando o trabalho do órgão e que, apesar dos esforços para controlar mensagens relacionadas à saúde em comidas ultra processadas, eles têm feito muito pouco no âmbito específico dos medicamentos (FDA, 2008b).

Ela concorda com a previsão de que a retirada do mercado dessas substâncias para crianças irá diminuir o número de efeitos adversos através da redução substancial do consumo. Ela também ataca os argumentos da indústria sobre o deslocamento para uso de produtos para adultos caso as formulações infantis sejam proibidas. Sobre isso ela informa de forma irônica que já realizou um pouquinho de pesquisa na vida e que essas pesquisas de sondagem apresentam uma característica peculiar, dependendo das palavras usadas nas perguntas você pode obter a resposta que melhor convier às suas conclusões. Ou seja, ela acusa explicitamente a indústria de manipulação de dados de pesquisa (FDA, 2008b).

Ela acredita que, após as pesquisas, se apenas um subgrupo de crianças se beneficiarem dessas medicações, essas deveriam ser comercializadas sob exigência de receita médica. Também comenta que campanhas de educação são capazes de mudar as crenças e hábitos das pessoas a respeito dos medicamentos, principalmente se o foco for a segurança do produto (FDA, 2008b).

Apesar disso, a Dra Zuckerman considera um desperdício de tempo, dinheiro e outros recursos investir em um tipo de medicamento que nunca se provou eficaz; ela repete esse conceito diversas vezes durante o seu discurso e utiliza até mesmo uma metáfora para defendê-lo,

Eu me encontrei pensando em uma ponte para lugar nenhum. Se nós teremos uma ponte para lugar nenhum, com nenhum benefício real, nós podemos gastar centenas de milhões de dólares para fazer que essa ponte seja segura¹⁷, e se nós teremos uma ponte para lugar nenhum essa deveria ser uma ponte segura. Nós poderíamos colocar todos os sinos e assobios nessa ponte. Mas finalmente se ela não tem benefícios, se ela não está nos melhores interesses dos pagadores de impostos, ou no melhor interesse de nosso País ou (quais?) os interesses da saúde pública em ter esse produto o mais seguro quanto possível se ele continua não funcionando (FDA, 2008, pgs:287 e 288, tradução minha).

Esse discurso revela o ceticismo da doutora em relação à validação científica da eficácia desses fármacos para aliviar os sintomas. Ela também os caracteriza como não “*life-saving*” ou “*disease-curing*”, ou seja, incapazes de curar ou salvar vidas. É nítida a sua opinião pró retirada desses produtos do mercado, ela também demarca a sua posição de influência frente ao congresso nacional quando posteriormente em seu discurso ela comenta sobre a parte legal e afirma que os congressistas ficariam felizes de intervir na mudança da legislação, mas acredita que o FDA é capaz de resolver essa situação sem interferência do congresso americano (FDA, 2008b).

Foi apresentado até esse ponto todos os palestrantes que foram a favor da proibição das medicações em menores de seis anos. Os principais argumentos utilizados foram ausência de eficácia comprovada, risco de intoxicação e preocupação com os efeitos colaterais das substâncias. Os contra-argumentos vieram dos diretores do FDA, que apontaram, principalmente, a dificuldade em se realizar os estudos para estabelecimento de segurança e eficácia em crianças e qual seria a aderência da proibição dessas drogas em menores de seis anos e as consequências disso. A seguir,

¹⁷ Provavelmente se referindo aos estudos de farmacocinética.

será comentada a opinião dos participantes da reunião que foram financiados pela indústria farmacêutica.

2.3 Reunião do FDA: as falas dos profissionais patrocinados pela indústria farmacêutica

Estiveram presentes na reunião representantes da indústria farmacêutica, liderados pela Linda Suydam, presidente da Associação de Consumidores de Produtos de Saúde (Consumer Healthcare Products Association, CHPA). É importante mencionar que essa associação publicou um documento de 158 páginas respondendo às perguntas da FDA, disponível na página da agência: <https://www.regulations.gov>. Essa Associação se declara como correspondente das empresas: McNeil Consumer Healthcare, Novartis Consumer Health, Inc., Perrigo Company, Prestige Brands, Inc., The Procter & Gamble Company, Reckitt Benckiser, Inc e Wyeth Consumer Healthcare. Todas essas empresas se declaram vendedoras de produtos OTC (CHPA, 2008).

A Sra Suydam se refere aos OTCs como “nossos produtos” e relata as estratégias para reafirmar a eficácia e aumentar a segurança dos produtos. As palavras utilizadas pela Sra Suydam deixam claro que a indústria não está disposta a admitir a falta de evidências científicas para o uso das medicações para tosse e resfriado em crianças.

Ela segue o discurso afirmando que 95% das empresas que comercializam OTC para tosse e resfriado em crianças fazem parte da CHPA. E que, como os estudos afirmam que a maioria dos efeitos adversos dessas medicações se deve ao uso incorreto do produto, o foco deles é na educação dos pais. Ela comenta ainda sobre os cuidados com as embalagens para afastar crianças curiosas das medicações (FDA, 2008b).

Temos agora um outro momento da audiência: a inserção de uma "oposição" ou de um conjunto de pessoas em dissonância com os argumentos levantados até agora, que envolvem não somente uma representante da associação de consumidores de saúde, mas médicos financiados por essa associação que tentam focar no fato de que o problema não é a substância em si, mas o uso incorreto dela.

A Sra Suydam apresenta os seus colegas: Dr Paul Desjardins irá discutir o programa científico, A Dra Cathy Gelotte irá falar sobre farmacocinética, o Dr Edwin Kuffner irá comentar sobre segurança das drogas e vantagens de manter drogas com combinações farmacológicas disponíveis e a Dra Barbara Kochanowski irá discursar sobre estratégias para diminuir a ingestão acidental de medicamentos e inovações para aumentar a precisão das doses administradas (FDA, 2008b).

O Dr Paul Desjardins estabelece os objetivos do programa científico sugerido pela CHPA: estudos clínicos na população de dois a doze anos de idade que estabeleçam relações de eficácia, favorável risco versus benefício e recomendações posológicas. Ele afirma que estudos de farmacocinéticas já estão em andamento, que os modelos dos estudos de alergias e rinites estão sendo adotados e que o resumo desses estudos já estará completo no verão de 2009 (FDA, 2008b).

Mais adiante no debate, ele explica que será necessário copiar o modelo de estudos em adultos para avaliar a eficácia de determinados ingredientes e que a avaliação da tosse na faixa pediátrica é particularmente desafiadora porque é necessário criar mecanismos de quantificar a intensidade e a frequência desse sintoma. Ele afirma que os principais dados sobre segurança provêm de uma parceria com a *American Association of Poison Control Centers*, que reporta efeitos adversos graves, relatórios espontâneos e informações dos fabricantes (FDA, 2008b).

Ao consultar o site da associação, uma década após esse prazo, não é possível encontrar os resultados ou o resumo desses estudos propostos. Porém, além de recomendações para armazenagem correta (dificultando o acesso às crianças), orientações de doses e recomendações de assistência médica em caso de dúvidas, existe uma determinação de que os OTC só devem ser administrados em crianças maiores de 4 anos¹⁸.

Além disso, existe uma recomendação de que medicamentos anti-histamínicos não sejam utilizados na intenção de provocar sono em crianças, já que esse foi um dos principais efeitos colaterais e de uso off-label apontados pela reunião de 2008.

¹⁸ Disponível em: <https://www.chpa.org/PediatricCC.aspx>

Uma análise do site da associação¹⁹ permite encontrar uma seção específica a respeito da mudança da bula dos xaropes para 4 anos. É interessante apontar nesse texto a iniciativa da indústria de apontar os medicamentos como eficazes e basear a mudança de bula apenas em um excesso de precaução, ou “*abundance of caution*”. Essa afirmação é completamente contrária aos interesses dos médicos que militaram pela proibição dessa medicação na reunião de 2008 do FDA.

Nesse texto, baseado em perguntas e respostas do consumidor para a indústria, é afirmado que os medicamentos são os mesmos considerados como seguros e eficazes há décadas, ou seja, que não houve mudança na composição da medicação, ela permanece a mesma que as famílias utilizam com segurança e satisfação. A indústria afirma ainda que a única diferença é que na bula existe a precaução de não oferecer para menores de 4 anos ou objetivando sedar a criança ou fazê-la dormir.

Essa é uma mensagem dúbia porque estimula a continuação do uso apesar da restrição na bula em dois sentidos principais: o primeiro estimulando o hábito de continuar usando a medicação, evocando conceitos como familiaridade. E no segundo plano ensinando aos familiares que aquela medicação provoca sono. Tanto para a família quanto para a própria discussão de especialistas no FDA, o sono é um efeito da medicação. Se esse efeito é colateral, ou seja, é uma consequência indireta e indesejada do uso da medicação ou não, pode ser apenas um deslocamento semântico que ao fim de uso se demonstra pouco relevante.

Aqui existe uma questão moral a respeito do que é eticamente aceitável ou não para tratamento de enfermidades em crianças. Dar um remédio para tosse que não vai tratar a tosse mas irá fazer a criança dormir é socialmente muito mais viável do que oferecer explicitamente uma medicação para provocar sono na criança. Nesse ponto que se insere a mensagem dúbia da indústria: não use a medicação para provocar sono em crianças, mas se seu filho tiver com muita tosse e dificuldade de dormir eis aqui uma medicação segura, utilizada há décadas e que provoca sono.

Nessa seção do site também há uma distorção do que foi debatido na reunião do FDA. A indústria afirma que não existem estudos suficientes para proibir o comércio desses medicamentos, ou seja, a ausência de dados científicos sobre efeitos colaterais

¹⁹ https://www.chpa.org/FAQPedCC_CE.aspx

impede a legitimidade de uma alteração na legislação vigente sobre o produto. Enquanto, durante a reunião no FDA, justamente essa falta de estudos foi o principal argumento utilizado para justificar a retirada dessas medicações do mercado. Aqui podemos perceber que a ausência de publicações científicas confiáveis tanto pode ser usada para justificar a proibição da medicação quanto para permitir, por ausência de justificativas cientificamente embasadas, que esses fármacos continuem sendo comercializados.

Observamos aqui uma dupla função argumentativa dos estudos científicos. Quando esse lapso de informação significa ausência de dados sobre eficácia, a conclusão lógica seria a da proibição. Porém, quando esse lapso significa ausência de dados sobre efeitos colaterais, a conclusão lógica seria de que as medicações são seguras.

Também consta nessa página um deslocamento das questões relacionadas ao produto que fogem do sentido da eficácia e segurança nas doses recomendadas e se concentram na questão de administração correta de dose, uso sedativo inapropriado e estocagem incorreta. Essa transição retira o foco da substância como agente em si, capaz de trazer benefícios ou malefícios ao usuário e se reconfigura como um mau uso de substância, trazendo a responsabilidade para os pais e cuidadores.

A indústria de forma mais estarrecedora ainda responde a perguntas diretas como: esse medicamento é eficaz? A resposta positiva é justificada por um levantamento com usuários que obteve 76% de satisfação (dado exposto sem link para consulta bibliográfica ao contrário dos demais comentários).

Durante toda a explicação, o CHPA utiliza as determinações do FDA como parâmetro para legitimar a segurança e eficácia de seus produtos. Afirma que pela legislação atual os produtos são considerados seguros e eficazes e com a evolução da medicina teremos mais parâmetros para justificar essa eficácia em menores de 12 anos.

Esse argumento legal é colocado em questão pelos próprios representantes do FDA durante a reunião de 2008, que se sentem inaptos a proibir a circulação desses produtos, obrigar a indústria a oferecer novos dados científicos e educar a população a respeito dos possíveis deslocamentos de uso após proibição.

De um lado vemos uma agência importante, mundialmente reconhecida, cujas determinações são valoradas e reproduzidas por diversos países. De outro lado,

podemos observar uma agência engessada, aprisionada pelos próprios determinantes da medicina baseada em evidências e por critérios legais, colocados de forma retoricamente habilidosa pelos advogados da CHPA presentes na reunião.

Segundo o site da associação, cada dólar gasto em produtos OTC economizam entre 6 e 7 dólares do Sistema de Saúde Americano, equivalendo a uma economia de 102 bilhões de dólares ao ano. Além disso, é importante considerar que a medicina americana é focada em minimizar os erros independentemente dos gastos, logo, hipóteses diagnósticas de menor prevalência são contempladas nos protocolos de atendimento.

No Brasil, o exercício de um Sistema Público de Saúde constitui uma lógica inversa: investigar as doenças mais prevalentes para tentar tratar o maior número de pessoas pelo menor custo. Esse exercício é praticado substancialmente pela atenção básica, que se compromete a resolver até 85% dos agravos de saúde (PANÉ, 2007).

Nos EUA, o uso de OTC economiza gastos com exames e consultas médicas, porém essa conta não é tão diretamente relacionada. Como afirmou um dos médicos na reunião do FDA (2008b), Sr Levy, o uso de OTC atrasa a procura de médicos, tornando tardio o diagnóstico de doenças mais graves como pneumonias, otites e meningites.

Retomando a apresentação da reunião do FDA, o próximo representante da indústria a palestrar é a Dra Gelotte, farmacêutica e doutora pela Universidade de Connecticut, de acordo com o seu perfil público na plataforma LinkedIn²⁰. Ela inicia a sua fala afirmando que existem estudos de farmacocinética para a pseudoefedrina²¹, um descongestionante, e para a clorfeniramina²², um antialérgico, na faixa etária de 6 a 12 anos para o último. Ela reconhece que as demais substâncias não foram estudadas do ponto de vista farmacocinético em crianças (FDA, 2008b).

Ela se compromete, em nome da indústria, a promover tais estudos, que, ao seu ver, teriam como objetivo final confirmar e refinar as doses atualmente utilizadas. A fala da doutora não inclui a expectativa de efeitos indesejáveis graves ou qualquer indício de que as substâncias possam oferecer algum tipo de risco (FDA, 2008b).

²⁰ Consultado em 2019, nove anos após a reunião do FDA.

²¹ No Brasil, comercializado pelas marcas Tylenol Sinus® e Allegra D®

²² No Brasil, comercializado pelas marcas Benegrip®, Refesneol®, Cimegripe®, Multigrip®, Fluviral®, Perfenol®, entre outras.

Em seguida ela menciona um estudo de farmacocinética que está sendo conduzido sobre a fenilefrina²³ e que os detalhes serão divulgados no site governamental <https://clinicaltrials.gov>. Porém, ao acessar o site em dezembro de 2019, podemos observar que o estudo foi iniciado em 30 de setembro de 2008 e a última atualização foi feita em 6 de outubro de 2011. O estudo foi desenvolvido por *Johnson & Johnson Consumer and Personal Products Worldwide*. A empresa Johnson & Johnson é um dos principais expoentes da indústria farmacêutica no mundo, a sua receita em março 2020 era 20,69 bilhões de dólares²⁴. Nenhum resultado desse estudo prometido pela gigante farmacêutica foi publicado no site da associação e disponibilizado para o alcance do consumidor²⁵.

Após a fala da Dra Gelotte, o Dr Kuffner se apresenta. Ele é médico emergencista e toxicologista e irá discutir a eficácia e benefícios de se usar uma ou mais formulações terapêuticas no mesmo produto. Ele argumenta, assim como os demais do grupo da indústria, que os efeitos adversos dos xaropes provêm de erros de dose ou administração indevida e não de um potencial risco da substância em si (FDA, 2008b).

Ele relata que esses efeitos variam pouco nos grupos etários menores ou maiores de seis anos e que sua incidência é de uma a cada 20 milhões de doses distribuídas. O estudo que embasou essa afirmação de acordo com a apresentação visual apresentada foi "Use of OTC Medications for Cough/Cold by Children in the US, 1998-2007"²⁶. Porém, esse estudo tão importante sobre a segurança desses fármacos não está disponível online (FDA, 2008b).

O Dr Kuffner apela também para o âmbito pessoal. Ele relata que, como pai de três filhos de 7 anos, 5 anos e 11 meses, já observou em crianças os sintomas de congestão nasal, tosse, rinorréia, febre e dor. Ele afirma que 50% das crianças apresentam esses sintomas quando estão resfriadas. Sendo assim, uma associação medicamentosa (mais de uma substância por produto) seria mais eficaz em amenizar essas manifestações indesejáveis (FDA, 2008b).

²³ No Brasil, comercializado pelas marcas Decongex Plus®, Coristina D®, Multigrip®, Resfenol®, Cimegripe®, Naldecon®, Resfedryl®, Gripeol®, entre outras.

²⁴ Dado disponibilizado pela própria empresa no Mercado de ações financeiras.

²⁵ Consultado em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00762567> em dez/2019

²⁶ Disponível em: <https://www.chpa.org>

Ele afirma ainda que esse tipo de formulação diminui as chances de administrar a mesma classe medicamentosa ao mesmo tempo porque as combinações já estariam prontas sem necessidade de maior conhecimento farmacológico dos usuários. Essa mesma afirmação nos leva a pensar de forma oposta, que ao usar uma associação farmacológica para tosse, por exemplo, os pais podem ignorar o fato de que a formulação já contém um medicamento para febre e oferecer à criança separadamente um antitérmico erroneamente (FDA, 2008b).

Ele conclui que, ao estudar a eficácia de determinadas substâncias isoladamente, não são necessários novos estudos sobre os fármacos combinados (FDA, 2008b). Nessa fala ele ignora a ausência de evidências de eficácia em crianças, o fato de que combinações farmacêuticas aumentam os riscos de efeitos adversos e que existem interações medicamentosas entre as diferentes classes de medicamentos.

A próxima representante da indústria, Dra Barbara Kochanowski, irá discutir como tornar a bula mais clara, aperfeiçoar as embalagens para que as crianças tenham dificuldade de abri-la e produzir dispositivos que garantam melhor acurácia da dose administrada (FDA, 2008b). Mais uma vez, aqui vemos a clara intenção da indústria de compreender o problema do uso dos OTCs somente pela lógica do mal-uso: dose errada ou uso não supervisionado pelos pais das crianças. Dessa forma, eles falam sobre como a indústria irá aumentar a segurança do produto sem tocar no ponto se a substância merece ser usada, em qualquer forma, apresentação ou dose, ou não. O seu discurso será seguido pela fala de Virginia Cox, vice-presidente da CHPA.

O Sra Cox se apresenta com um longo discurso sobre o comprometimento da indústria em educar os pais ou responsáveis a oferecer de forma mais segura e eficiente os OTCs às crianças. Interessante destacar que, pela visão da indústria, não existe diferenças entre o perfil socioeconômico ou étnico dos usuários e o risco de uso incorreto das medicações, como pode ser observado na fala a seguir: “Nossa pesquisa não demonstra significativamente maior risco entre pais com baixo nível socioeconômico ou educacional, também não demonstra significativas mudanças em alarde ou percepção de risco entre minorias comparadas a média nacional” (FDA, 2008b, pg 135, tradução minha).

De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americano, fatores como estado civil, educação, renda ou taxas de pobreza, emprego e seguro de saúde são fatores que influenciam de forma significativa a probabilidade de intoxicações por drogas (CHEN; SHEU, 2015). Mesmo ignorando o perfil étnico da população alvo, a Sra Cox aponta que no ano de 2007 foi produzido material impresso educacional para mais de 76 milhões de pais, e que o material foi redigido em inglês e espanhol (FDA, 2008b).

Sobre esse material, ela enumera que o principal foco da campanha é incentivar a leitura e seguimento da bula, o que se espera é *compliance*, ou seja, que os pacientes, ou nesse caso, seus responsáveis, colaborem com o tratamento, seguindo-o tal como lhe foi prescrito. Além disso, o material também visa educar os cuidadores a manter os produtos longe do alcance de crianças, sempre usar o instrumento de dosagem apropriado, nunca oferecer mais de um medicamento com o mesmo princípio ativo, nunca utilizar os xaropes para tosse e resfriado com o objetivo de fazer as crianças dormirem e sempre consultar um profissional de saúde em caso de dúvidas (FDA, 2008b).

A respeito dessa fala, o dr, Jenkins aponta sobre o fato da Academia Americana de Pediatria ter se posicionado oficialmente contra a utilização dos produtos para tosse e resfriado em menores de seis anos. Ele questiona se as campanhas educacionais irão, ainda assim, apresentar os fármacos como “recomendado por pediatras” (FDA, 2008b).

A sra Suydam informa que já foram retiradas das embalagens essas recomendações e garante que os produtos que estão sendo comercializados com esses dizeres são dos lotes antigos. Apesar de, segundo ela, as pesquisas da indústria informarem que esses medicamentos são recomendados por milhares de pediatras a cada semana. Ela finaliza afirmando que “nós devemos educar os pais e nós devemos educar os profissionais de saúde” (FDA, 2008b, pg 157, tradução minha).

Muito do que a indústria entende como campanha educacional pode ser entendido como estratégia de marketing. A campanha em revistas ou televisão irá definir para os usuários como deve ser feito o uso seguro. Essa estratégia, como aponta brilhantemente o Dr Ganley, traz uma mensagem ambígua de que essas medicações quando utilizadas sob a forma correta são em si seguras.

A respeito desse paradigma, a Sra Suydam responde que a intenção da indústria é tornar a utilização dos produtos a mais segura possível e que ela não acredita que o marketing, ou nas suas palavras “*simply marketing*”, seja capaz de estimular o uso desses produtos. O Dr Shiffman, professor de psicologia médica e farmacologia da Universidade de Pittsburgh, discorda dessa afirmação: para o professor, as campanhas educacionais são de fato capazes de alterar a percepção do consumidor a respeito da eficácia e segurança dos produtos (FDA, 2008b).

Ele traz como exemplo uma pesquisa realizada após campanha sobre morte súbita do lactente, condição na qual o bebê morre de asfixia. Foi observado que as medidas de segurança adotadas pelos pais foram baseadas, em sua maioria (55%), nas informações veiculadas pela mídia, enquanto apenas 35% obtiveram essas informações através de profissionais de saúde (FDA, 2008b).

Após a apresentação dos quatro colegas, a Sra Suydam, presidente da Associação dos Consumidores de Produtos de Saúde (CHPA), retoma a fala para responder especificamente as perguntas sugeridas pelo FDA, disponível no anexo. Sobre os tipos de estudos ela comenta que serão estudos de farmacocinética e ensaios controlados com placebo. Sobre a segunda questão, ela responde que a decisão de restringir o comércio da droga ao estabelecimento da receita médica está relacionado ao perfil de toxicidade, potencial de danos e formas de usar. Ela reconhece que no caso dos medicamentos para tosse os eventos adversos graves são raros e de fácil diagnóstico pelos cuidadores (FDA, 2008b).

Ela explica ainda que após extensa pesquisa fica claro que: se os medicamentos para tosse não estiverem mais disponíveis muitos pais irão buscar outras alternativas, resultando, em suas palavras, em “devastadoras e não intencionais consequências aos seus filhos” (FDA, 2008b, p. 143, tradução minha).

Essa fala reforça o conceito de uma simbiose entre o ato médico e o uso dos medicamentos. Essa relação funciona como se a pílula ou solução deixasse o controle do processo doença/cura nas mãos da classe médica, ou seja, ao abrir mão dessa relação de interdependência a medicina estaria exposta às mais abjetas e aleatórias intervenções em saúde.

A Sra Suydam conclui a questão afirmando que muitas pesquisas indicam que, na ausência de formulações infantis, os pais usariam os medicamentos para tosse e resfriado de adultos para tratar seus filhos. Ao ser questionada sobre essa fala mais adiante, ela responde que não possui nenhum estudo populacional ou baseado em visitas clínicas que suporte essa afirmação, trazendo essa conclusão anterior para o terreno meramente especulativo (FDA, 2008b).

Sobre a quarta questão, ela argumenta que os estudos de farmacocinética são organizados pela idade do paciente e, por isso, faz mais sentido estabelecer as dosagens da bula de acordo com a idade do paciente; ela também comenta que esse método é mais simples para os cuidadores aderirem do que outros tipos de classificação: peso, altura ou superfície corporal. Ela utiliza o mesmo argumento para responder à questão número 6 considerando que o critério primário para dose deve ser o peso e deve constar na bula uma dosagem por idade para os pais que não estão cientes do peso dos seus filhos (FDA, 2008b).

Nesse ponto devemos considerar a grande variação de peso nas faixas etárias infantis e porque a indústria precisa abrir mão desse critério, pelo menos em parte, para elaborar os seus bulários. As medidas antropométricas, peso, altura e IMC fazem parte da avaliação pediátrica de rotina. Quando a indústria afirma que a cada dólar gasto em OTC eles estão economizando 6 a 7 dólares no sistema de saúde, aí também se inclui as consultas rotineiras pediátricas. Nas caixas dos medicamentos, muitas vezes, estão escritos os sintomas permitindo aos pacientes, no nosso caso aos cuidadores dos enfermos, a se diagnosticarem e tratarem sem intermediários. Essa autonomia aumenta os lucros da indústria e a torna poderosa e baluarte dos cuidados de saúde.

Em relação a questão número 5, disponível no anexo, ela aponta que a maioria dos estudos de farmacocinética recrutam menores de 18 anos e que, se os dados obtidos nessa faixa forem similares aos dos adultos, as doses de adultos podem ser extrapoladas, sem maiores problemas, para a faixa etária maior de 12 anos (FDA, 2008b).

Sobre o uso de medicamentos tópicos intranasais serem inclusos na mesma lógica de ponderações que as preparações orais (questão 7 do anexo), a Sra Suydam garante que por apresentar menor biodisponibilidade, ou seja, menor absorção sistêmica do fármaco, essa categoria deve permanecer regida pela legislação da época e não deve

ser alvo de maiores preocupações. Essa fala é diametralmente oposta à do Dr Shannon, que trouxe dados alarmantes sobre o potencial de intoxicação desses produtos (FDA, 2008b).

A respeito da questão 8 do anexo, se os produtos com combinações medicamentosas devem ser testados separadamente para cada combinação disponível e se esses produtos devem ser banidos do mercado pediátrico, a Sra Suydam concordou com o Dr Kuffner que diferentes sintomas merecem ser combatidos com mais de uma intervenção farmacológica. Ela também coincide com a opinião de que, uma vez comprovada a eficácia de determinada substância, ela não necessita ser testada novamente após ter sido combinada com outra classe medicamentosa (FDA, 2008b).

Podemos tomar como exemplo o medicamento brasileiro Benegrip® Multi solução oral produzido pela Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A, responsável pela produção de 6 bilhões de comprimidos/ano em 2013²⁷. Ele é composto por paracetamol (analgésico), cloridrato de fenilefrina (descongestionante nasal) e maleato de carbinoxamina (antialérgico). Segundo o posicionamento da indústria, se existirem estudos comprovando segurança e eficácia de cada uma dessas drogas separadamente, a realização de um estudo avaliando especificamente a solução que é composta por essas três drogas se torna dispensável.

Uma curiosidade sobre esse exemplo é que, no formato de comprimido, essa medicação tem duas possibilidades Benegrip® Multi Dia e Benegrip® Multi Noite. A recomendação etária da apresentação solução dessa medicação é acima de dois anos e a apresentação comprimido do tipo “dia” ou “noite” é indicada para maiores de 12 anos²⁸. O que chama a atenção para esse produto é que a apresentação na forma dia exclui o maleato de carbinoxamina, um antialérgico, provavelmente pelo efeito colateral sedativo.

Ou seja, fica claro que a apresentação noite contém um produto que irá ajudar o paciente a dormir. A indústria americana se compromete a evitar o uso de medicamentos para tosse com o objetivo de provocar sono. Será que esse posicionamento é levado em consideração pela indústria brasileira enquanto ela divide de forma tão explícita o turno

²⁷ Disponível em: <https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmacaceutico/mercado/1203-brainfarma-complexo-industrial-farmacaceutico-da-america-latina.html>. Acesso em 04/2020.

²⁸ Informações do site: www.benegrip.com.br. Acesso em 03/01/2020.

dia ou noite no qual a medicação deve ser tomada? Não parece ser o caso nesse exemplo.

Encerrando a sua fala, a representante da CHPA responde a última questão, de número 9 (anexo). Ela reafirma que dispositivos de segurança nas embalagens das medicações são essenciais para reduzir a ingestão acidental por crianças (FDA, 2008b).

O momento do debate após os posicionamentos da indústria é focado principalmente nos estudos que foram prometidos sobre eficácia e farmacocinética. A sra Suydam informa que 8 ingredientes são responsáveis por 95% dos produtos comercializados pelos representados pela CHPA.

O Dr Getlotte traz o exemplo da clorfeniramina e afirma que os estudos da farmacocinética dessa droga em crianças revelou que a diferença entre adultos era muito pequena e que se esse fosse o único dado levado em consideração a indústria recomendaria aumentar a dose em crianças. Porém, isso não aconteceu porque é necessário se pensar em eficácia e não apenas nos parâmetros farmacocinéticos. Mas essa droga serviu de parâmetro para eles pensarem que esse tipo de estudo não é tão relevante como se pensava para determinar doses (FDA, 2008b).

O término da discussão se concentra em um tema central de todo o debate, sobre que lógica os medicamentos para tosse e resfriado devem ser entendidos do ponto de vista legal. O Dr Jenkins questiona se não seria melhor que essas drogas passassem pelo processo de New Drugs Applications (NDA), já que a *monograph* na qual se baseia a legislação atual é limitada (FDA, 2008b).

Sobre essa questão, a Sra Suydam garante que não existe a menor intenção por parte da indústria de abandonar a *monograph* vigente para expor os OTCs ao processo de NDA: “Nós não consideramos participar do processo de NDA para esses produtos devido a sua larga disponibilidade e o fato de que muitas, todas as sete empresas estariam usando esses ingredientes” (FDA, 2008b, pg 172, tradução minha).

Além dos 5 representantes da CHPA mencionados acima, também esteve presente na reunião o Dr Walson, que trabalha no Departamento de Medicina Laboratorial da universidade alemã Goettingen. Esse médico relatou como conflito de interesses ser patrocinado pela CHPA. Ele se identifica como o responsável por atender

a questão se os pais usariam remédios para adultos nas crianças após proibição, questionamento ao qual ele responde como “claramente sim” (FDA, 2008b).

Ele argumenta que a expectativa que os pais se mantenham passivos frente aos sintomas de tosse e resfriado dos filhos é irrealista. E segue apontando um estudo realizado em 2007 após a primeira reunião do FDA sobre o assunto, cuja conclusão indica que os pais de crianças menores de seis anos continuariam utilizando essas medicações, metade deles apenas se recebessem orientação médica para tal e 28% afirmaram que usariam mesmo sem recomendação médica ou do FDA (FDA, 2008b).

Ele complementa com outro estudo realizado em junho de 2008 que identificou em pais de crianças de 6 até 11 anos que caso os OTC não estejam mais disponíveis, 40% utilizariam medicamentos naturais e 24% usariam medicações para adultos ou crianças mais velhas. Também traz o exemplo do uso de produtos opiáceos em menores de seis anos, enquanto o FDA só aprova o uso dessas substâncias para tosse em maiores de seis anos (FDA, 2008b).

Ele acrescenta que o aumento do uso de antibióticos é outro fator a ser considerado caso exista uma lacuna de tratamento para tosse e resfriados, ou seja, na ausência de tratamento para os resfriados, os responsáveis pelos pacientes poderiam aumentar a demanda pela prescrição de antibióticos, ainda que esses só atuem sobre infecções de origem bacterianas e não virais como é o caso dos resfriados. Segundo o professor, 9,2% do uso de todas as prescrições de antibióticos em crianças foram indicadas para tosse e bronquite, quadros gerados por vírus nos quais o uso de antibióticos não possui relevância no curso natural da doença (FDA, 2008b).

Além desse dado, um estudo realizado nos EUA verificou através da análise visual de atendimentos pediátricos que os responsáveis se apresentavam menos resistentes a ideia de não utilizar antibióticos nos seus filhos quando eram prescritos outros medicamentos, como os xaropes, em seu lugar. Quando os pais não recebiam nenhuma receita durante a consulta apresentavam comportamento de desconfiança, chantagem e busca por tratamentos alternativos (STIVERS, 2005).

O Dr Walson também atenta para o deslocamento terapêutico para o uso de corticoides inalatórios, que também não é aconselhável para esses casos exceto quando a doença de base é a bronquite asmática. Ele garante que 40% dos pais irão lançar mão

de alguma dessas alternativas caso os OTCs sejam proibidos e que o perfil de toxicidade e danos dessas substâncias são bem conhecidos (FDA, 2008b).

Para aumentar o tom dramático do discurso o professor relata sobre quadros convulsivos em crianças expostas à cânfora, sobre uma criança de dois anos, a faixa de corte utilizada pela indústria no momento, que morreu ao tomar um produto fitoterápico para resfriado. Ainda sobre crianças queimadas com o vapor de inalação e sobre o risco de botulismo na ingestão de mel. Ele também comenta que produtos naturais fazem um trabalho intenso de marketing e são mais difíceis de serem regulados (FDA, 2008b).

Sendo assim, ele conclui que: “Qualquer mudança na disponibilidade desses produtos, em minha opinião, poderia resultar em um aumento global de efeitos adversos vindo dessas não aprovadas e algumas vezes perigosas alternativas” (FDA, 2008b, pg 189, tradução minha).

Após esse discurso, o Dr Leeder, chefe de pediatria farmacológica e toxicologia médica do Children’s Mercy Hospital and Clinics, ratifica a opinião do Dr Walson, que caso os OTC sejam proibidos serão substituídos por outras substâncias igualmente não validadas cientificamente. É importante pontuar que, diferentemente dos outros médicos não pertencentes ao grupo CHPA presentes na reunião, esse médico recebeu financiamento do hospital para estar presente na chamada pública e, por isso, ele foi colocado no grupo dos palestrantes com conflitos de interesses junto com os representantes da indústria farmacêutica (FDA, 2008b).

A sua contribuição na reunião é pautada na defesa de que os testes de farmacocinética se baseiem em estudos genéticos como a variação do citocromo p450, responsável pela metabolização hepática de diversas substâncias. O Dr Leeder é um dos expoentes de um tipo de farmacologia genética que foi registrada como GOLDILOKS® (abreviação de *Genomic and Ontogeny Linked Dose Individualization and Clinical Optimization for Kids*); em um artigo publicado na revista Nature, em 2014, o médico defende que,

Medicamentos comumente prescritos para crianças geralmente são usados sem indicações pediátricas aprovadas. Mesmo para medicamentos com usos aprovados, pode não haver diretrizes de dosagem para todas as faixas etárias em tratamento com a medicação em questão, na prática clínica. O chamado uso "off label" de medicamentos em crianças pode ser a melhor ou única opção disponível para um médico, mas com ela vem o

risco de informações inadequadas de dosagem, levando ao potencial dano por falta de eficácia ou aumento do risco de toxicidade de medicamentos(...) Esforços legislativos para aumentar a quantidade e a qualidade das informações para melhorar a segurança e a eficácia de medicamentos em crianças foram iniciadas no Estados Unidos, bem como na União Europeia, e levaram a uma melhor compreensão da farmacocinética de medicamentos em crianças e inclusão de dosagem e informações de segurança nas etiquetas do produto (...) as diferenças entre populações adultas e pediátricas em relação à ontogenia e a extrapolação da dosagem de medicamentos é reconhecida há anos e dificultam coletivamente a implementação da individualização e medicação de precisão para crianças de todas as idades.(...) Uma recente declaração política do Comitê de Drogas da Academia Americana de Pediatria reafirma que o uso de drogas off label continua um importante problema de saúde pública para crianças de todas as idades, e conclui ainda que a evidência científica, em vez da indicação do rótulo, continua sendo o padrão-ouro a ser usado pelos profissionais para informar decisões terapêuticas. As evidências de melhor qualidade serão derivadas de estudos realizados em crianças com doença pediátrica de interesse. Os estudos de farmacocinética estratificada por genótipo oferecem uma estratégia eficiente para caracterizar o relacionamento dose versus exposição para crianças e pode ser usado para desenvolver e validar modelos PBPK²⁹ para estabelecer diretrizes de dosagem pediátrica. Clinicamente, doses individualizadas para alcançar uma exposição alvo otimizada fornecem um ponto de partida comum para a titulação da dose e o uso criterioso do monitoramento da concentração plasmática para pacientes permitindo um refinamento adicional da relação de resposta dose versus exposição (LEEDER, BROWN E SODEN, 2014, pgs: 304 e 306, tradução minha).

Na página online do Children's Mercy Hospital existe uma seção específica abordando o assunto da farmacogenética. Nessa página existem informações e marketing sobre o uso da técnica capaz de individualizar o tratamento se baseando na farmacocinética, farmacodinâmica e farmacogenética de cada pessoa. Eles apontam que o assunto é demasiado importante em crianças cujos fatores intrínsecos podem modificar a interação droga- hospedeiro aumentando o risco de falha terapêutica, eventos adversos ou interações medicamentosas.

Ao observar esses argumentos, é possível concluir que esse é um novo campo da medicina de individualização extrema do cuidado, a restrição do corpo aos seus componentes bioquímicos e geneticamente mediados. Devemos pensar, se esse for o futuro da medicina, qual papel os tratamentos padronizados para grandes populações,

²⁹ Abreviação de Physiologically based pharmacokinetic, em português, farmacocinética fisiologicamente embasada.

como por exemplo os anti-hipertensivos, irão ocupar nesse paradigma? Uma possibilidade é que esse serviço fique a cargo exclusivo das classes socioeconômicas mais elevadas, uma espécie de “gourmetização” farmacológica. Para as famílias que podem arcar com os custos do processo estará disponível uma farmacologia excludente, específica e exata para entender o ser humano com toda a sua especificidade bioquímica, biodinâmica, metabólica e genética.

Seguindo a lógica de interesses privados, o próximo palestrante a discursar foi o Sr Fien, diretor de tecnologia e desenvolvimento da Comar, Inc, empresa responsável por produzir embalagens e frascos para a indústria farmacêutica além de fazer parte da CHPA. O diretor veio defender o já exaustivamente colocado pelos representantes diretos da CHPA, que as embalagens e dispositivos de dosagens são seguros e eficazes para limitar o uso incorreto das drogas.

A reunião também contou com o Dr Maldonado, funcionário da PhMA, empresa de biofarmacêutica que presta serviço para Johnson & Johnson. Ele falou sobre a prerrogativa do *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA), programa que permite a extensão de patentes por 6 meses caso a população pediátrica seja incluída nas pesquisas do fármaco (National Institutes of Health, 2017). Ele comenta que existem milhares de medicamentos sendo testados em crianças nesse exato momento e que os estudos para OTC nessa população são totalmente viáveis (FDA, 2008b).

Podemos observar nesse ponto um conflito de interesses, ao simplificar o processo dos estudos em crianças, ele defende o proveito da empresa para qual trabalha que poderia se beneficiar de conduzir tais estudos. Isso vai de encontro com as ideias encontradas no próprio endereço eletrônico da empresa: “A PhRMA está comprometida com o avanço de políticas públicas nos Estados Unidos e em todo o mundo que suportem pesquisas médicas inovadoras, produzam progresso para os pacientes de hoje e ofereçam esperança para os tratamentos e curas de amanhã³⁰”.

Além do Dr Maldonado, também apareceram outros representantes das empresas de biofarmacologia, como o presidente da Metrum Research Group, Dr Gastonguay. Ele também discursou sobre modelos de estudos para pesquisas em crianças. Além disso, se apresentou na reunião um farmacêutico contratado pela CHPA, Dr Abutarif,

³⁰ <https://www.phrma.org/en/About/Our-Mission>

defendendo que os níveis plasmáticos das drogas em adultos e crianças eram similares. Porém, ao ser confrontado sobre que aplicação desse fato na eficácia dos produtos ele apelou para o lado pessoal dizendo que o importante é a segurança do fármaco e que mesmo que a droga obtivesse a mesma eficácia que o placebo ele daria aos seus filhos desde que ela fosse segura,

(...) quando faço os estudos pediátricos eu tenho uma boa segurança, eu não terei problemas em dar essa droga para o meu filho. Isso será...se eu tenho um efeito similar ao placebo, ou um pouco mais alto, ou melhor que o efeito do placebo, eu ficarei confortável. Isso sou eu pessoalmente. Eu me preocuparei primeiro com a segurança e espero que isso seja estabelecido em pelo menos algum desses estudos (FDA, 2008, pg:237, tradução minha).

No entanto, nem todos os representantes da CHPA tiveram um discurso tão leniente. O Dr Blumer, professor de pediatria e farmacologia, defendeu veementemente a averiguação da eficácia e segurança dos fármacos para tosse e resfriado em crianças. Ele defende três frentes de estudo: relação exposição-resposta, evidência objetiva de eficácia e dose-dependência. Durante a sua fala ele pede desculpas, provavelmente, por uma breve interrupção ou pelo conteúdo. Das duas formas fica claro o desconforto do doutor a citar a palavra “risco” mesmo tendo sido financiado pelo CHPA: “O problema é composto amplamente pelo fato que crianças tendem a serem recipientes passivos de medicações, com pequena apreciação pelas indicações, potencial de toxicidade, relação com a concentração plasmática...me perdoem, e os riscos” (FDA, 2008b, pg 240, tradução minha).

Ele também defende que a observação dos níveis plasmáticos da droga não corresponde necessariamente ao efeito resposta, invalidando a argumentação do Dr Abutarif, que essa associação faz mais sentido para antibióticos onde se pode medir a quantidade de bactéria de acordo com as doses. Porém, no caso dos sintomáticos o mais interessante para eficácia seria avaliar a relação exposição-resposta do paciente. Ele propõe diversas ferramentas para isso, como gravar o sono para contagem de episódios de tosse e utilizar aparelhos de estudos do sono para avaliar fluxo de ar pelas narinas e frequência respiratória (FDA, 2008b).

A próxima médica financiada pela CHPA a falar foi a Dra Rakhmanina, ela traz a discussão para um paradigma socioeconômico, presumindo que crianças de condição social mais baixa não possuem o privilégio de ficar em casa com os pais quando estão

resfriadas, ao contrário do que ocorre nas classes mais altas, por condições laborais de cada classe. Ela comenta que existe uma pressão grande para que as crianças não percam o dia de creche, ou em caso das maiores, percam provas devido a resfriados (FDA, 2008b).

Assim como observado anteriormente, ela contrapõe claramente o uso do medicamento como um substituto do cuidado primário de saúde, substituindo a consulta médica pelo ato simples, rápido e muitas vezes econômico de ingerir um comprimido, como fica explícito na fala a seguir,

Considerações sobre custo e tempo, um pelo OTC versus custos com o cuidado de saúde, e corrida e transporte, e tempo de espera, e aumentando tempo e espera em um departamento de emergência versus somente ir e comprar a droga que pode solucionar os sintomas definitivamente isso será colocado em cima da mesa (FDA, 2008, pgs:254 e 255. Tradução minha).

Ela ainda complementa a sua fala trazendo dados de prevalência que um artigo de outubro de 2003 revelou que 10% das crianças americanas usam OTC a cada semana. Na opinião dessa médica, a exploração do trabalho, os desconfortos causados pelas doenças virais endêmicas e a falta de acesso a uma saúde universal, gratuita e resolutamente rápida podem ser mitigados pelo simples ato de ingerir uma fórmula química mágica chamada medicamento.

Ainda falaram na reunião mais três cientistas financiados pela CHPA: Dr Kim, Dr Turner e Dra Winther. O primeiro especialista em alergia propôs modelos para estudos farmacocinéticos, porém advertiu que mesmo os antialérgicos comumente usados como Claritin (comercializado pela Bayer), Zyrtec (comercializado pela gsk), ou Allegra (comercializado pela SANOFI) não apresentaram resultados positivos de eficácia nas idades de 2 a 5 anos, apenas padrão de segurança (FDA, 2008b).

Já o Dr Turner, reconhecido pelos presentes como um dos especialistas mais conhecidos na área de OTCs para resfriado, afirma que a maioria dos estudos de eficácia de rinorréia se baseiam no relato subjetivo do paciente. Dessa forma, a adaptação desses estudos para o universo pediátrico seria difícil. O Dr Jenkins comenta que ele deixou a todos em uma posição delicada porque através dessa fala parece que o resfriado comum é uma doença impossível de ser estudada em crianças (FDA, 2008b).

O doutor rebate dizendo que os dados de eficácia sempre devem ser vistos com cautela porque esses dados virão a partir da observação de uma terceira pessoa e não do próprio paciente. Ele conclui que observa duas escolhas: a primeira é fazer estudos de farmacocinética para avaliar a acurácia de extrapolação de doses para adultos e a segunda é que na impossibilidade de estudar essas medicações em crianças elas devem ser descartadas para essa faixa etária (FDA, 2008b).

Muitos médicos confrontaram essa conclusão do Dr Turner. A Dra Mathis, funcionária da FDA, perguntou se ele conduziu algum estudo sobre eficácia de *OTCs* em criança. O Dr Turner respondeu que acredita que, atualmente, não exista tecnologia para isso. Ele relata ter estudado se o uso intranasal de fenilefrina alterava a pressão do ouvido médio de bebês de 6 a 18 meses, esse estudo foi controlado com placebo e um dos parâmetros inclusos foi a percepção da obstrução nasal pelos pais. Ele disse que nesse estudo não foi percebida vantagem com o uso da droga, porém, não é um estudo metodologicamente confiável por considerar como único critério a avaliação subjetiva de uma terceira pessoa (FDA, 2008b).

Ele relata que muitas drogas para resfriado utilizadas nas décadas de 60 e 70 na Europa tinham a sua mensuração de eficácia comprovada pela observação do médico no paciente e que ao longo dos anos esses produtos foram abandonados porque não eram avaliados por uma medida fidedigna. Ele conjectura que se essa percepção é difícil em adultos, seria o mesmo ou pior nas crianças. Relata ainda que o percentual de melhora de secreção nasal em adultos em uso de anticolinérgicos é de 25 a 30% e que essa diferença sutil seria dificilmente percebida por um terceiro observador (FDA, 2008b).

A Dra Birgit Winther discorda do Dr Turner, dizendo que em maiores de seis anos é possível utilizar a rinometria acústica para avaliar a tosse e a congestão nasal, além de uma contagem objetiva dos episódios de tosse. Para menores de seis anos ela concorda que novas ferramentas devem ser criadas no futuro (FDA, 2008b).

Após as falas dos inscritos, o FDA abriu espaço para comentários públicos, dentre os três participantes selecionados para falar, dois eram patrocinados pela CHPA: Dr Jani, médico de medicina interna e Dr Mehta, pediatra, (FDA, 2008b).

O Dr Jani inicia o seu discurso trazendo um problema prático de expectativa dos pais dos pacientes na consulta e possibilidades terapêuticas da medicina, ele argumenta

que oferecendo ou não OTC nas consultas de emergência os pais ficarão frustrados. Ele projeta o pensamento dos clientes como se eles raciocinassem da seguinte forma,

Eu paguei \$25. Eu sentei na sala de espera por uma hora e meia com outras crianças doentes, e você está me dizendo que nada poderá ajudar o meu filho? Você não me dará antibiótico? Bem, por que eu trouxe ele para você justamente me falar que não há nada que eu possa fazer por eles? Eles ficarão acordados a noite toda. Eles estão tossindo, espirrando e isso deve continuar assim por três a cinco dias. Eles perderão a escola, e eles não terão nada em troca (FDA, 2008, pgs: 363 e 364. Tradução minha).

Após esse ensaio o médico apresenta uma opinião bem controversa, afirmando que por mais que a sedação seja considerada um efeito colateral, ele acredita que esse efeito pode ajudar os doentes com o sono prejudicado pelo resfriado e que não vê motivo para que isso seja tratado como um problema e motive a saída dessas medicações do mercado. Ele se demonstraria encurralado e pressionado a prescrever antibióticos contra a sua vontade ou migrar para o uso de corticoides inalatórios, caso os OTCs não estejam mais disponíveis (FDA, 2008b).

Outra opinião interessante do Dr Jani é que o motivo de sua cautela em relação aos produtos fitoterápicos são os mesmos dos apontados durante o debate em relação aos OTCs, ou seja, que eles não foram suficientemente estudados, que eles podem causar danos e que não há provas de que são eficazes. Essa contradição fica evidente no argumento: “O que resta é um monte de medicamentos derivados de plantas. E esse nunca foi testado. Eles podem não ser úteis. Eles podem ser perigosos. Ainda eles estão aqui, e ninguém irá retirar eles do mercado também” (FDA, 2008, pg 365, tradução minha).

Esse alarde com os medicamentos de origem vegetal também é reproduzido pelo Dr Mehta, segundo o médico se você não oferece opções medicamentosas os pacientes irão procurar outro lugar que dê, eles podem ir na farmácia e pegar esses tipos de medicamentos. Segundo o pediatra: “quando nada funciona, então eles irão atrás de alguma coisa que eles pensam que irá funcionar” (FDA, 2008, pg 367, tradução minha).

Essa desconfiança com a medicina alternativa pode ser problematizada em diversos níveis. Primeiramente, entende a medicina tradicional como um aglomerado rígido de práticas que são aprendidas e desenvolvidas de forma semelhante em todos os lugares do mundo. Segundo, que o olhar para as práticas alternativas carrega em si uma

ignorância etnocêntrica, uma propensão a menosprezar o estranho, ou desconhecido, reconhecendo a validade apenas nas ações aos quais os sujeitos já possuem intimidade (Van der Geest, 1995).

Outro problema levantado pelo médico, assim como por outros colegas, é a dificuldade para os pais em trabalhar enquanto os filhos estão doentes, a creche se recusa a recebê-los, além disso, segundo ele, se todos os casos de resfriado passassem a ser acompanhados por um pediatra, os serviços não teriam estrutura para absorver essa demanda (FDA, 2008b).

Essas falas do Dr Mehta dão visibilidade ao tamanho da autonomia que a autoridade médica considera razoável para o paciente. É notável como a possibilidade do paciente de procurar formas de aliviar o seu sofrimento de forma emancipada e independente assusta a classe médica. Como se o caso dos xaropes para tosse anunciasse a todos os momentos a fragilidade na qual a medicina moderna está pautada, tendo que dividir espaços com todo o acesso a informação paralela ao conhecimento médico justificando até mesmo o indefensável pelos preceitos da Medicina Baseada em Evidências.

Ainda durante essa reunião estiveram presentes dois advogados, um representante direto da CHPA e outro do National Consumers League, um grupo privado de advogados comprometidos com questões envolvendo consumidores americanos. Esse grupo, entre outras coisas, realiza pesquisas de mercado como apontado pela sua representante na reunião, a Sra Mimi Johnson. Ela relata que um inquérito de 2015 identificou que 90% das mães afirmaram utilizar produtos OTC para tosse e resfriado. Ela também assegura que as pesquisas conduzidas pelo grupo concluíram que os pais utilizam essas medicações com o objetivo de fazerem as crianças dormirem (FDA, 2008b).

Baseado nisso, a Sra Johnson afirma que é esperado que as formulações adultas sejam utilizadas caso as pediátricas só estejam disponíveis por prescrição. E que deve ser uma preocupação do FDA pensar que alternativa de remédios os pais terão para confortar suas crianças e a si mesmos (FDA, 2008b).

Essa fala da advogada é problemática em vários sentidos. Ela ignora o potencial de danos em relação aos medicamentos requisitando da medicina, nesse caso,

legitimada pelo FDA que traga respostas aos sintomas apresentados pelos pacientes mesmo que essa resposta seja potencialmente ineficaz, maléfica ou moralmente inconsistente. Existe um valor moral em sedar as crianças com tosse e resfriado, como se o problema em si da doença fosse o transtorno que isso traz para os cuidadores e não a sintomatologia em si no infante.

Apresentando uma visão mais focada na legislação o Sr Kingham, advogado especializado na área de leis para alimentos e drogas, compareceu à reunião para falar em nome dos interesses do CHPA. Ele inicia o seu discurso se comprometendo a explicar sobre a questão número 2 levantada pelo FDA, se os medicamentos OTCs para tosse e resfriado devem continuar a serem comercializados livremente ou passarem a ser comercializados com exigência de prescrição médica (FDA, 2008b).

Primeiramente, ele comenta que a exigência de receita médica não interfere no ponto central da questão em relação a esses fármacos, ou seja, a dúvida se eles são de fato seguros e efetivos para a população pediátrica. Ele acrescenta que drogas comercializadas por prescrição, em inglês *prescription drugs*, são produtos manufaturados por uma ou duas companhias e que no caso dos medicamentos para tosse e resfriado temos milhares de companhias comercializando os mesmos ingredientes ativos (FDA, 2008b).

Ele também aponta impasses legais nessa mudança para *prescription drugs* considerada pelo FDA. A primeira é que esse tipo de medicamento já está regulado pela *Monograph* como dispensável de prescrição e a colocação na legenda de *prescription drugs* seria ilegal. Então, para legitimar essa mudança seria necessário modificar a OTC *Monograph*, elaborando e notificando leis o que necessitaria de um longo período de tempo (FDA, 2008b).

Ele afirma que se a agencia modificar a *Monograph* reconhecendo que essas drogas não são mais seguras ou efetivas essas drogas deveriam seguir o processo de *New Drug application* o que se traduziria em 505 aplicações desse tipo. Ele ainda aponta que por mais que os critérios de segurança e eficácia possam ser adaptados para esses NDAs elas terão que seguir os protocolos básicos para esse tipo de aplicação que inclui inspeções nas instalações onde os produtos são produzidos, incluindo outros países (FDA, 2008b).

O advogado também adverte que as decisões do FDA deverão ser cuidadosamente desenhadas para suportar revisões judiciais e votações do Congresso. Ele conclui que todo esse processo será um enorme fardo para a agência e talvez não seja de interesse público a utilização de tantos recursos humanos e financeiros para apurar essa questão dos OTCs para tosse e resfriado (FDA, 2008b).

Ele reconhece que a opção inicial do FDA pela *Monograph* envolveu essas questões práticas de avaliar a eficácia e segurança de centenas de milhares de produtos que eram comercializados em 1970. Sendo assim, foi mais fácil produzir um documento legal que abrangesse todas as drogas disponíveis no momento ao invés de estudar paulatinamente, cada uma, dentro de um processo de aplicação para novas drogas (FDA, 2008b).

Ele explica que é extremamente difícil para o FDA retirar alguma droga que tenha passado pelo processo de NDA do mercado a não ser nos casos de ameaça iminente a saúde pública. Porém, ele testemunhou inúmeros casos onde um representante do FDA foi diretamente ao CEO da empresa farmacêutica e simplesmente pediu para que determinada droga fosse retirada do mercado e o empresário acatou ao pedido. Ele reconhece que se o FDA tem preocupações consistentes a respeito de determinado ingrediente a indústria irá concordar com a sua retirada do mercado. Isso acontece porque a indústria responde legalmente por litígio caso alguma droga produza danos aos consumidores e também porque ela se preocupa com a sua imagem comercial (FDA, 2008b).

É importante apontar que essa é uma estratégia válida para quando se tem um produto com um dano potencial estabelecido e não para um produto cujos efeitos adversos são pouco estudados e as evidências de eficácia são escassas. Além disso, os próprios representantes da indústria presentes na reunião demarcam abertamente a sua opção pela lógica manter o medicamento porque não sabemos se faz mal, ao invés, de abolir o medicamento porque não sabemos se ele causa danos.

Há diversas variáveis em jogo que vão desde utilizar o medicamento pelo seu efeito no sono, passando pela ideia de "fazer algo" é melhor do que não fazer nada, até o poder da indústria sobre a ação de médicos e de pais. Foi possível percebermos que durante a reunião houve uma tentativa explícita dos representantes da indústria

farmacêutica de justificar os possíveis danos que essas drogas trazem apenas pelo uso indevido da substância (erro de dose ou ingestão acidental).

Dos 28 participantes inscritos nessa reunião, 50% eram representantes diretos ou declararam conflitos de interesses envolvendo a indústria farmacêutica. Ao total, 18 participantes declararam conflitos de interesses de alguma ordem, dois advogados estiveram presentes representando também os interesses da indústria.

Também foram problematizados o poder e o alcance que o FDA exerce sobre o uso de medicações e qual a influência da indústria e propaganda nessa disputa. A discussão também pincelou sintomas da sociedade americana como desigualdade social, educação, machismo e acesso à saúde.

O principal argumento contra a proibição da medicação foi que os responsáveis continuariam usando essas medicações nas apresentações para adultos ou migrariam para outros tipos de medicações. Essas falas nos levam a pensar que usar uma medicação é por si inevitável durante um processo de adoecimento. O próximo capítulo se dispõe a analisar qual papel os medicamentos exercem sobre os indivíduos e a sociedade e como eles modulam o próprio conceito de doença.

3 O QUE A PERSPECTIVA DA ANTROPOLOGIA DOS MEDICAMENTOS ACRESCENTA NA COMPREENSÃO ACERCA DO USO DE XAROPES

3.1 Medicamento ou Placebo?

A reunião apresentada nos estimula a pensar diversas questões a respeito dos medicamentos. Evitei usar o conceito de Medicalização por entender que esse termo se refere a uma apropriação da medicina por elementos da vida que não seriam necessariamente médicos, assim como diz Peter Conrad: “medicalização descreve o processo pelo qual problemas não médicos passam a ser definidos e tratados como questões da saúde, geralmente como doenças ou transtornos” (CONRAD, 2007).

Nesse trabalho foi apurada uma classe de medicamento que está historicamente, pelo menos desde o século XIX, sendo amplamente utilizada por pacientes e prescritores e são compreendidas pelo senso comum como medicamentos eficazes. Dessa forma, por mais que o conceito de Medicalização acabe permeando e pulverizando o debate sobre o uso dessas substâncias, esse conceito não trata exatamente do caso escolhido por essa pesquisa.

A eficácia é entendida como a fronteira final da legitimidade da medicina. Sobre isso, Van der Geest (1995) comenta que a única política válida para a OMS (Organização Mundial de Saúde) reconhecer e promover determinada prática de saúde é a eficácia de tal procedimento.

A medicina moderna ocidental é um conjunto de teorias e práticas que se auto-define como baseada em considerações biomédicas. Apesar disso, não podemos ter certeza da eficácia de tais práticas. Isso porque os estudos para determinar esse parâmetro são complexos, custosos e, muitas das vezes, realizados em países em desenvolvimento onde os recursos financeiros e estruturais são escassos, prejudicando a busca por resultados confiáveis (Van der Geest, 1995).

Além disso, os objetivos almejados em cada estudo irão variar de acordo com a compreensão dos autores do que significa saúde ou efeito da medicação. Um exemplo, interessante é o efeito placebo. Van der Geest (1995) questiona se de fato esse efeito deve ser excluído dos estudos apesar desta ser a norma em ensaios duplo-cegos. Outra

dimensão que pretende ser excluída dos ensaios são os aspectos sociais, psicológicos e simbólicos dos sujeitos de pesquisa.

Os estudos farmacológicos prometem averiguar os corpos dos participantes da pesquisa no seu aspecto mais biomecânico, excluindo todas as nuances culturais e até mesmo variações fisiológicas de cada corpo, percebendo cada indivíduo como um conjunto sistemático, previsível e reproduzível. São esses desenhos de pesquisa que irão determinar a eficácia de determinado medicamento, e essa eficácia dependerá da dimensão social e política na qual o fármaco será inserido.

Na faculdade de medicina nos é ensinado que a exclusão do efeito placebo permite esmaecer os aspectos culturais da relação droga-indivíduo. Como se esse aspecto só fosse relevante na crença que o sujeito de pesquisa tem que aquela droga é boa ou não.

Ainda que fosse possível esse “controle”, o aspecto cultural está presente em todas as etapas de construção de um fármaco: surgimento do interesse ou necessidade por uma substância, organização política, institucional e financeira para sua criação, percepção de benefícios e malefícios esperados, entendimento da ação da substância no corpo por quem administrou, quem recebeu, quem observou, quem irá tratar os dados, recebimento da molécula pela comunidade científica e não científica, entre tantos outros infindáveis aspectos, experimentados por pessoas, seres culturais.

Como resume Van der Geest (1995): “Os efeitos medicamentosos estão rodeados por uma nuvem de símbolos, crenças, expectativas sociais, experiências e emoções”. Ele sugere que essa nuvem não deve ser entendida como algo que deva ser excluído ou eliminado para se alcançar o ideal de eficácia real e sim como parte integrante do próprio conceito de eficácia que é possível extrair das pesquisas científicas, incluindo, nesse montante, o efeito placebo.

Ainda nesse sentido, podemos citar Lefèvre (1991), cujo apontamento indica que o efeito placebo existe porque o medicamento placebo atua, de fato, simbolicamente no lugar do medicamento alopático, atribuindo para si os efeitos de eficácia simbólica que o paciente e o médico depositam no objeto durante o atendimento médico desses estudos. Por isso, são necessários estudos duplo-cegos, na maioria das pesquisas, ou seja, nem o médico nem o paciente sabem se estão fazendo uso da droga ou do placebo. Isso

acontece para tentar igualar nos dois grupos de pesquisa (droga e placebo) a percepção simbólica de tratamento e cura que são atribuídas ao poder médico durante o tratamento.

É porque expectativas e crenças fazem parte da eficácia das substâncias que podemos sugerir que a continuação do uso de medicamentos "sem eficácia" continuem sendo prescritos e consumidos. De outro modo, é também para um ponto ressonante a esse que Zinberg (1984) apontou quando afirmou que toda experiência com uso de substâncias depende de um complexo integrado entre a propriedade da substância, o *set*, podendo ser considerado as expectativas e vivências prévias dos usuários e o *setting*, sendo esse ambiente físico e social onde se dá a experiência da droga.

Ou seja, as expectativas e crenças fazem parte do bom resultado do uso dos remédios e parecem ser esses componentes não materiais (ou culturais e psicológicos) que parecem sustentar a continuidade da prescrição e consumo de medicamentos sem eficácia comprovada.

A partir desse ponto, podemos retomar dois aspectos dos xaropes ressaltados durante essa pesquisa. O primeiro é que os xaropes parecem não ser eficazes. Os estudos não encontraram diferenças significativas entre esses medicamentos e o placebo; porém, os usuários ou responsáveis por administrar o remédio percebem que eles, de fato, são úteis. Essa última afirmação fica clara na prospecção imaginativa da dificuldade em retirar essas medicações do mercado exaltadas por diversos profissionais. Além disso, temos o fato do sentido de utilidade que os próprios médicos enxergam nesses produtos, independente de cederem à sua utilização ou não.

Nesse ponto, podemos pensar que o efeito placebo poderia ser entendido como o responsável por justificar a predileção dos usuários por esse tipo de tratamento e pode ser que ele tenha uma relevância significativa na questão. No entanto, um segundo aspecto deve ser considerado, como foi mencionado nos relatos: muitas vezes, a intenção de medicar a criança não é pautada no alívio da tosse ou sintomas nasais e sim na tentativa de fazê-la dormir.

Aqui temos um exemplo de como um entendimento cultural e político irá definir a atuação de determinada substância. Do ponto de vista biomédico, seria inaceitável provocar sono em uma criança com tosse; contudo, nas percepções do usuário esse efeito é considerado como a "cura" prometida (ou o alívio imediato promovido pela

medicação), ou seja, o objetivo do medicamento foi alcançado a partir do momento que a criança irá dormir permitindo que seus cuidadores possam descansar e estejam aptos a trabalhar no dia seguinte. Ou seja, a cura ou a diminuição do sintoma é entendido a partir do adormecer da criança, configurando um alívio para ela e também para os pais.

Ao alertar os familiares que não devem utilizar a medicação para produzir sono nos seus filhos, a indústria se beneficia duplamente. Primeiramente, ela se exime da responsabilidade frente à agência reguladora a respeito desse efeito colateral que é mais predominante e facilmente observável do que o efeito pretendido, que seria diminuir ou atenuar os episódios de tosse. Por outro lado, a indústria acaba educando os familiares que aquela medicação é capaz de induzir sonolência, provocando uma incitação indireta ao uso do fármaco para essa finalidade.

Sendo assim, o caso dos xaropes nos permite pensar em deslocamentos dos termos: o efeito desejável (diminuir a tosse) é atribuído ao efeito placebo, já que os estudos científicos não conseguem comprovar que a droga tem benefício superior do que administrar a droga placebo³¹. Já o efeito terapêutico, o de provocar sono, é atribuído ao efeito colateral. Essa contradição é um exemplo do movimento que a molécula faz ao atribuir em si vestimentas antagônicas como adequada/eficiente ou inadequada/ineficiente, dependendo do entendimento e percepção do observador.

Na exploração do sentido simbólico do medicamento, é revelado a importância da capacidade que os remédios têm de materializar a recuperação de uma doença: por serem coisas, eles “contêm o poder da cura em si mesmos” (GEEST, WHYTE, 2012, pg 458). Essa colocação nos faz pensar em porque é tão difícil abrir mão desse artifício no processo de restabelecimento de um doente, e o que é possível existir de cura para além da medicação.

Esse “encanto dos medicamentos” provém de vários sentidos, em seu aspecto metonímico o medicamento assume o papel do bom médico e de tudo que há de mais inovador na medicina tecnológica; enquanto coisa, ele se apresenta naquilo que é tangível, concreto e democrático, estando disponível de forma individual e direta como objeto de cura para quem desejar usá-lo; mais ainda, ele é uma resposta para uma

³¹ Produto com aparência igual à droga que está sendo estudada porém sem nenhum princípio ativo.

enfermidade do corpo, um mal funcionamento físico: “se o problema é físico, então o remédio deve ser físico” (GEEST, WHYTE, 2012, pg 465).

Apesar da liberdade que o medicamento traz ao usuário de estabelecer ao paciente um papel ativo no tratamento, o de tomar a medicação, não podemos pensar que esse fato exclui o médico do processo, ainda que ele não seja consultado durante todo o trajeto de escolher, comprar e usar a medicação. Isso acontece porque, de forma metonímica, o medicamento contém em si todo o conhecimento médico, farmacológico e o que mais for representante da medicina moderna. Podemos perceber na reunião do FDA que a medicina está intimamente ligada à circulação, protocolos, apresentação e disponibilidade dos medicamentos. Sendo assim, a receita não é o único meio ao qual o medicamento está intimamente relacionado à medicina, “Os medicamentos possuem uma associação metonímica com os médicos que os prescrevem, com os laboratórios que os produzem, com a ciência médica que forma sua base essencial” (GEEST, WHYTE, 2012, pg 468).

A enfermidade que precisa de uma concretude para ser diagnosticada e tratada também se materializa e toma forma ao interagir com a medicação. Uma doença para qual não há medicamentos se apresenta menos palpável e abstrata (GEEST, WHYTE, 2012). Podemos pensar no caso do novo coronavírus, COVID-19, que por ser uma doença nova, muitos estudos terapêuticos estão sendo realizados e nenhuma conclusão sobre o tratamento de casos leves foi apresentada até o momento (OMS, 2020). Porém, existem diversos protocolos não oficiais para tratar os casos leves e eu, tanto como médica como na minha vida pessoal, não tenho conhecimento de nenhum paciente que mesmo com sintomas leves não tenha feito uso de remédios, ainda que sem evidência comprovada cientificamente.

Além da concretude, o processo individualizante da relação com a droga apontada por Geest e Whyte (2012) é interessante para pensar o caso dos xaropes. O uso dos medicamentos limita a ação coletiva frente a uma determinada doença. Podemos pensar no exemplo da mãe de um filho gripado. Essa mãe será cobrada pelo filho faltar a escola ou ir para a escola doente e ela será acusada de negligenciar a doença do filho por não procurar um tratamento. Ao oferecer uma medicação, ainda que pouco ou não eficaz, essas demandas são automaticamente resolvidas. Agora a relação passa a ser da droga

com o organismo da criança; a família, nesse caso, assume um papel coadjuvante de observar e aguardar o efeito curativo.

Os autores também argumentam que a dependência dos medicamentos pelos tratamentos de saúde é tão importante que clínicas de atenção básica que não garantem a distribuição dessas substâncias acabam fechadas por falta de pacientes e, mais ainda, os médicos particulares entendem que o paciente só se percebe bem cuidado ou bem atendido quando recebe a prescrição de drogas (GEEST, WHYTE, 2012).

Ainda é importante ressaltar que os medicamentos comercializados sem a supervisão de um profissional de saúde podem se mostrar inúteis ou danosos, porém mesmo quando um profissional atribui um significado biomédico a essa mercadoria não necessariamente os pacientes compartilham dessa visão, cada pessoa tem a sua própria perspectiva de como a medicação irá atuar no seu corpo. Para além disso, a medicação também funciona como um elo que tampona o que cada um dos agentes, médico ou paciente, reconhece como elementos da saúde ou doença, trazendo diferentes percepções a um denominador concreto comum e facilitando com isso a troca entre os atores (GEEST, WHYTE, 2012).

Essa troca entre médico e paciente é visivelmente facilitada pelo uso dos xaropes, eles materializam a doença das crianças e ao mesmo tempo trazem para os cuidadores a materialização da cura, sem a qual seria muito mais difícil suportar o período de noites de sono perdidas, inapetência, falta de apetite, febre e irritabilidade dos infantes. Essa concretude trazida pelas pílulas ou xaropes explica em parte a sedução que as medicações exercem sobre as pessoas: “Os fármacos professam um mundo compreensível de cura para o sofrimento, oferecendo à “coisificação” imaginada da doença o antídoto “coisificado” do medicamento e vice-versa” (GEEST, WHYTE, 2012, pg 469).

3.2 O Lugar do Médico e do Medicamento

Philippe Pignarre (1999) considera o medicamento uma construção que parte da invenção primitiva da molécula para além de sua eficácia. Essa molécula que irá interagir

com a biologia e química do organismo irá se transformar em conjuntos e redefinições até, por fim, receber o nome de medicamento.

Ele comenta que para o medicamento na medicina atual seja considerado nesses termos: “um medicamento”, ele precisa apresentar resultados positivos no teste de substância versus placebo, ou seja, sua eficácia deve ser superior ao de um placebo. Esse comentário reproduz o que o Sr Paul Brown disse na reunião do FDA de que os sintomáticos para tosse e resfriados não deveriam ser chamados de medicações *a priori* porque não existem estudos controlados que comprovem a sua eficácia. Pignarre (1999) complementa que qualquer molécula que falhe ou não seja submetido à prova contra o placebo é considerado mal medicamento ou é colocado no grupo marginalizado das medicinas alternativas.

Há poucos anos atrás não funcionava dessa forma, a penicilina para tratar sífilis e a produção de vacinas não foram submetidas a esse critério e ainda assim são consideradas práticas científicas e modernas da medicina. Porém, após a Segunda Guerra Mundial os medicamentos passaram a ser submetidos a esse tipo de teste para validar a sua eficácia e controlar o efeito placebo (Pignarre, 1999).

O medicamento verdadeiro seria aquele capaz de apresentar benefícios estatisticamente significativos, ou seja, maiores do que a substância de controle que funcionaria apenas a partir do efeito placebo, ou de sugestão. Para Pignarre (1999), esse tipo de experimento não isola estatuto de artefato do efeito placebo, apenas atribui à molécula biologicamente testada em si esse próprio efeito, essa primeira transformação da substância para um contexto social que seria o pontapé inicial da sua transmutação de molécula para medicamento.

Ou seja, a partir do momento que a molécula interage com um corpo atribuído de suas crenças, papel social, expectativas, entendimentos e biologia, ele passa a reproduzir nesse corpo uma perspectiva social que é denominada pelo universo de pesquisa como efeito placebo.

Nesse processo de transformação da molécula em remédio, é necessário domesticar o aspecto venenoso da substância, compreendendo que a substância em si encarna o conceito grego de *pharmakon*, ou seja, que ela é ao mesmo tempo remédio e

veneno, podendo ser domada em sua face indesejável ou abandonada em seu processo de socialização (Pignarre, 1999).

No caso dos xaropes, podemos perceber pelas pesquisas de opinião trazidas pela indústria que os usuários percebem que esses produtos funcionam. Ou seja, de acordo com a perspectiva dos pacientes, elas são moléculas acrescentadas do efeito placebo, e por terem passado por essa socialização elas merecem o *status* de medicamento. Já do ponto de vista médico, essas moléculas não foram adequadamente dominadas, a ausência de estudos sobre o seu comportamento deixa dúvidas sobre o seu aspecto venenoso, sendo assim, existe um interesse desse grupo no abandono do uso dessas substâncias.

Depois que a molécula ganha seu *status* de medicamento com eficácia garantida, o médico passa a ser fundamental, visto que ele aproxima dois universos diferentes: o domínio do espaço onde ocorrem as pesquisas farmacológicas e o ambiente onde a substância encontra o doente. Esse paciente, segundo Pignarre (1999), não é o mesmo paciente ideal do universo das pesquisas clínicas de drogas versus placebo. Aí se encontra a postura que o autor denomina de heróica, o manejo da visão subjetiva e humanitária do doente se contrastam aos regulamentos rígidos de doses, substâncias e condutas determinadas pelos protocolos de pesquisa, cabendo ao médico assumir a postura mais ética e sensata possível para conciliar essas duas visões.

Sobre os *Over the counter* (OTC), medicamentos que não exigem receita médica, ele considera que estão à margem desse processo conciliado pelo médico. Eles podem ser entendidos como simplesmente uma mercadoria que através de estratégias de marketing encontram os seus consumidores sem passarem pelo julgamento do médico. Sobre as suas propriedades, ele argumenta que essas medicações devem ser “um arrombador biológico de potencial muito fraco”, ou seja, uma substância que apresente pequena ou nenhuma interferência do ponto de vista químico/biológico no indivíduo ou que ela tenha participado de um processo histórico que permitiu a ela uma socialização com pouco ou nenhum risco (Pignarre, 1999, pg. 106).

A medicina, a disseminação do conhecimento pela internet e em especial a indústria farmacêutica com seus medicamentos não geram uma demanda pelo médico, a receita é o que dá uma maior garantia dessa demanda e, por isso, esse grupo

profissional defende de forma enfática o exercício da medicina bem estabelecido juridicamente. Ao deter o monopólio das receitas, o médico se torna presente e necessário (Pignarre, 1999).

Fernando Lefèvre (1991) corrobora essa visão quando afirma que está em processo uma hegemonia da mercadoria médica, como os medicamentos, sobre a atuação médica, a habilidade de examinar, diagnosticar e tratar os doentes. Dessa forma, o médico deixaria o seu papel de produtor de símbolo para atuar somente como distribuidor e comerciante do produto medicamento. Ele atribui esse processo ao exercício da automedicação, estimulada e orientada por atividades de marketing e também pela influência dos laboratórios farmacêuticos no ensino médico dos seus produtos, através de visitas de representantes farmacêuticos, produção de conteúdo científico e participação em processos de regulação, como foi apresentado no capítulo anterior.

Sobre essas afirmações, é possível tecer alguns comentários. Primeiro, compreender os OTCs como mera mercadoria é reducionista e não condiz com os anseios e preocupações da indústria farmacêutica relacionadas à recomendação médica desses fármacos. A ausência de receita amplia a autonomia dos pacientes, de fato, porém não exclui a dependência que a indústria tem da legitimidade médica nem anula as recomendações médicas disseminadas durante congressos, publicações científicas e no momento das consultas. Durante a reunião do FDA foi possível perceber o protagonismo médico em todas as etapas de fabricação da medicação, atuação essa que se estende além do ato da prescrição de receitas.

Sobre as propriedades farmacológicas dos OTCs apontadas por Pignarre, os xaropes se enquadram claramente na categoria de “arombador biológico de potencial muito fraco”, visto que até hoje as pesquisas clínicas apresentaram dificuldades em determinar a eficácia dessas formulações versus placebo. Sobre a socialização com pouco ou nenhum risco, podemos pensar que essa é uma bandeira defendida pela indústria farmacêutica, que, seja por escassez de pesquisas clínicas, seja por omissão dos órgãos reguladores, acabou por se consolidar para grande parte da sociedade americana e brasileira.

3.3 A Norma e a Doença

Sobre essas drogas, devemos pensar ainda em como elas são capazes de trazer uma definição e lugar social para uma doença com uma dimensão tão grande na nossa sociedade. Os resfriados são considerados doenças importantes para os pais das crianças, que sofrem com uma mudança impactante em suas rotinas. Porém, para o exercício da pediatria, essa doença, justamente por não possuir um tratamento eficaz, é considerada menor ou irrelevante.

As contribuições de Canguilhem (2009) para elucidar e desmembrar os conceitos teóricos que envolvem as definições sobre o normal e o patológico, sobre a saúde e a doença, nos ajudam a compreender essa contradição existente entre o protocolado pela Medicina Baseada em Evidências, a prática médica e a compreensão de doença dos pacientes e cuidadores.

O próprio termo “normal e patológico” é utilizado de forma pouco reflexiva por profissionais da saúde, como aponta Canguilhem (2009, p.14): “É habitual aos médicos procurarem a filosofia da sua arte muito mais na literatura do que na medicina ou na própria filosofia.”. Logo, não podemos pensar em um teórico mais adequado para explanações conceituais desta ordem do que Georges Canguilhem, que ministrava aulas de filosofia enquanto dividia seu tempo com os estudos da medicina.

Na elaboração de seu livro *O normal e o Patológico*, Canguilhem traz autores que investiram esforços em construir definições de patologias que se afastassem de “representação ontológica do mal”, ranço histórico da confluência de representações de magia, religião e doenças. A respeito disso, Canguilhem (2009, p.20) comenta:

Definir o anormal por meio do que é de mais ou de menos é reconhecer o caráter normativo do estado dito normal. Esse estado normal ou fisiológico deixa de ser apenas uma disposição detectável e explicável como um fato, para ser a manifestação de apego a algum valor.

Nessa citação, é possível identificar a importância dada por ele à valoração dos processos de saúde e doença que transpassam a realidade biológica. Esse posicionamento fica mais nítido quando ele identifica a supremacia valorativa em detrimento da realidade estatística na definição de norma, ou seja, a norma como

conceito estatístico é insuficiente para explicar qual o lugar que a saúde como ideal deve ocupar. Ou seja, é o sofrimento que vai definir o que é patologia ou o que é apenas uma anomalia (uma diferença, uma disfunção do corpo, por exemplo).

Ainda nesse sentido, Canguilhem (2009) defende que, mesmo para um médico clínico, existe um acordo com o doente para definir o que deve ou não ser considerado normal. O conhecimento médico precisa dialogar com a norma individual do paciente variando de acordo com quanto desta norma está alinhada com conhecimentos anatomofisiológicos. Além disso, o próprio médico possui a sua norma baseada no conhecimento da fisiologia, das suas experiências com a função orgânica e das normas circulantes no meio social em que vive.

Além da visão individual, também é preciso levar em consideração o aspecto social da doença pelo julgamento de valor, ou seja, das ideias dominantes do meio social a respeito daquele fenômeno. Socialmente, a doença traz para o sujeito um valor de nocivo, indesejado, como se fosse a destituição dos valores almejados como uma vida plena e possibilidade para as atividades reprodutivas e laborais sem a interferência de aspectos incapacitantes ou dolorosos (CANGUILHEM, 2009).

Como foi delegado à medicina essa função de, a partir dos conhecimentos recebidos pela fisiologia sobre os fatos do funcionamento do corpo, restabelecer a norma idealizada pela tríade doente-sociedade-médico, é importante considerar qual o lugar da terapêutica nesse contexto. Se pensarmos no caso dos xaropes para tosse, eles deveriam ser o caminho pelo qual a medicina restabeleceria a saúde do paciente, subtraindo os sintomas indesejáveis compreendidos pelo paciente e pela sociedade como adoecimento.

Se usarmos os conceitos de norma e estatística para o uso de xaropes para tosse, podemos compreender que, apesar da alta prevalência das infecções respiratórias virais na infância, ou seja, mesmo sendo um fenômeno estatisticamente normal e considerado pelos pediatras muitas vezes como uma doença menor ou como ausência de doença, essas infecções são percebidas como doenças que demandam cuidado pelos pacientes e seus cuidadores. Eles se sentem motivados a procurar os serviços de saúde buscando o retorno das funções ao estado anterior ao adoecimento.

Em função dessa percepção do estado de doença, o que observamos é a ampla utilização dos xaropes que prometem aliviar ou curar os sintomas de tosse, congestão nasal, apatia, inapetência, dificuldade de dormir e presença de secreções nas vias respiratórias. Ou seja, temos uma doença que é normal no sentido de estatisticamente provável de ser contraída diversas vezes na infância, para a qual não existe medicação disponível para cura e um atendimento médico que prioriza o uso de medicação sintomática, expondo o paciente aos efeitos colaterais e contrariando a lógica da Medicina Baseada em Evidências e os manuais de saúde.

As discussões de Canguilhem trazem luz para esse debate: se a norma fosse compreendida somente como média estatística poderíamos pensar que as manifestações físicas das crianças acometidas não poderiam ser consideradas doença, já que as crianças apresentam quadros gripais diversas vezes ao ano. Sendo assim, poderíamos pensar que o que estaria fora da norma seria uma criança que não ficasse gripada nunca ao longo da infância.

Apesar desse tipo de doença ser extremamente frequente, podemos vislumbrar que os pacientes acometidos passam por restrições às suas características primordiais como padrão do sono, fome, ausência de dores, ausência de desconforto para respirar, tosse ou secreções. Esses sintomas tornam a criança mais apática e irritadiça causando de forma tangencial bastante sofrimento em seus cuidadores.

Podemos concluir nesse caso, que a norma estatística é insuficiente para explicar os processos que envolvem o entendimento da definição de saúde e doença e que o aspecto valorativo é de suma importância, inclusive na opção de conduta terapêutica. Sendo assim, as recomendações da Medicina Baseada em Evidências entram em contradição direta com o valor atribuído as doenças respiratórias autolimitadas como os resfriados.

3.4 O Capitalismo e o Medicamento como Símbolo Social

O medicamento pode ser percebido como um produto de determinado sistema social em uma formação social específica onde ele possa representar a saúde, enquanto símbolo, mesmo para aquelas pessoas que não saibam ao certo quais os seus efeitos

no organismo, permitindo a elas materializar através de um veículo palpável, no nosso caso em forma de xarope, os seus desejos por prevenção, remissão e cura (LEFEVRE, 1991).

Muitos pacientes não seguem as receitas médicas tal como são prescritas, eles absorvem para si um relacionamento próprio com a substância, fazendo o sentido do medicamento se confundir com a sua ação terapêutica. Nesse raciocínio, ele acaba assumindo uma função muito mais ampla do que um simples agente quimioterápico. Na realidade brasileira, o medicamento acaba sendo a conjunção de três propriedades: um agente quimioterápico, um produto mercadológico e um símbolo (LEFÈVRE, 1991).

Essa liberdade trazida pelo uso do medicamento ao usuário foi extensamente problematizada na reunião do FDA a respeito se os pais de crianças menores de seis anos acatariam, ou não, as recomendações médicas e das bulas casos essas medicações fossem proibidas para essa faixa etária.

O medicamento enquanto mercadoria pode ser compreendida a partir da percepção da saúde como um bem a ser expropriado. Ao longo de um vagaroso processo histórico, a saúde é perdida de forma que necessita ser recuperada através de um mercado de bens de consumo. Nas sociedades capitalistas, ninguém pode se sentir saudável de verdade, já que há sempre uma demanda de origem biológica ou psicológica a ser suprida por um serviço ou produto. Sendo assim, os medicamentos interferem como símbolos ou representações nos determinantes sociais das doenças, apresentando-se como um produto científico que se dissemina na sociedade como um bem de consumo extremamente lucrativo (LEFÈVRE, 1991).

Nesse raciocínio, Lefèvre comenta:

O medicamento enquanto símbolo de saúde - até mesmo na medida em que o usuário leigo não tem ideia de como ele funciona no organismo - é a possibilidade mágica que a ciência, por intermédio da tecnologia, tornou acessível de materializar, representar, numa pílula ou em algumas gotas, este valor/desejo, sob a forma de prevenção, remissão, triunfo definitivo (na cura) e reproduzido no dia a dia (no controle), sobre o cortejo de males do corpo e da alma que afetam o homem, e sobre as "carências" ou "limitações" inerentes à condição humana: medicamentos geriátricos contra a perda de memória, vitaminas contra a calvície etc... (Lefèvre, 1991, pg 23).

Essa visão dialoga bastante com a de Van Der Geest porque destaca a importância da materialização do cuidado, no sentido de oferecer concretude ao tratamento e também no sentido de entender o medicamento como um produto a ser trocado com valores de mercado. Além disso, os dois autores também destacam o aspecto mágico e simbólico do medicamento de como ele atrai para si os valores de cura, porém Lefèvre vai ainda mais profundamente quando comenta sobre aperfeiçoamento e tratamentos cosméticos.

Os autores Van der Geest e Whyte (2012) também trazem a discussão dos medicamentos como *commodities*, ou seja, o seu valor passa por oscilações de caráter especulativo, variando de acordo com os símbolos e entendimentos aos quais estão atrelados em um determinado contexto, porém sempre mantendo um valor financeiro.

Para compreendermos o medicamento como mercadoria simbólica, é preciso contextualizá-lo em uma determinada formação social fixa, no nosso caso as sociedades capitalistas brasileira e americana. Dentro dessa formação, há uma produção implícita (ações sociais, arranjos espaciais) e explícita (bulas, marketing) de símbolos sobre saúde e doença (LEFÈVRE, 1991).

Antes de visualizar o medicamento como mercadoria simbólica, é necessário definir o próprio conceito de mercadoria. Segundo Horton (1980), em consonância com a teoria marxista, a mercadoria é uma coisa, um objeto exterior, que possui propriedades para satisfazer as necessidades humanas. No entanto, esse homem passa por um processo de alienação de si mesmo, ficando impedido de visualizar suas habilidades, potencial e interesses. Essa transcendência dos produtos sobre os homens interfere diretamente na área da saúde dentro de sistemas capitalistas como o Brasil e os EUA.

Além desse conceito, Lefèvre, assim com Van der Geest, percebe o processo de saúde e doença como coisas que na sua materialidade e concretude acabam por assumir de forma dualística os seguintes papéis: a doença seria necessidades (dores, desconfortos, perda de capacidade do corpo físico), e a saúde seria necessidades satisfeitas (ausência de dores ou desconfortos, plena capacidade do corpo físico). Para atingir o potencial de satisfação dessas necessidades, que os medicamentos são colocados em cena: como objetos externos ou mercadoria, eles são capazes de restabelecer a sensação de alívio ou ausência de sintomas (LEFÈVRE, 1991).

Aqui podemos pontuar a importância dos medicamentos, enquanto mercadoria, para o processo saúde e doença. No caso dos xaropes essa interdependência se torna ainda mais clara, uma vez que a gripe e o resfriado são doenças que existem e estão bem estabelecidas na medicina. No entanto, elas funcionam como se fossem dependentes da existência de uma medicação para se materializar enquanto coisas em um processo de reificação, para só assim ser traçado o percurso em direção à saúde. Esse percurso para saúde é tão visceralmente relacionado à existência desses produtos, que conceitualmente eles chegam a se sobrepor: “(...) a saúde, em nossa sociedade, pode ser entendida, enquanto práxis, como uma constelação de mercadorias produtoras de saúde. Ou seja, entre nós, saúde é, hegemonicamente, aquilo (produto, serviço) que produz saúde” (LEFÈVRE, 1991, p.48).

Nesse sentido podemos entender o movimento da ANVISA de substituir o termo anti-gripal, ou seja, aquele que será o estado diametralmente oposto da gripe: a saúde, o bem estar; para o termo sintomático para gripe, termo representativo daquela substância que irá apenas reduzir os sintomas da gripe mas não irá curá-la. Essa mudança semântica intenciona amenizar essa sobreposição que os medicamentos exercem sobre as doenças na tentativa de diminuir o uso dessas substâncias.

Esse processo de coisificação de conceitos abstratos como saúde e doença acabam por limitar a consciência do homem sobre o processo, provocando a alienação. Esse mecanismo está baseado, segundo Lefèvre (1991), em uma hipertrofia da dimensão orgânica da saúde, ou seja, da redução e aprisionamento desse conceito ao próprio corpo físico e material. Além disso, a saúde consegue ser inserida nas sociedades capitalistas de bens de consumo fazendo uso dos processos de simbolização. Essa simbolização é facilitada pela presença dos medicamentos, que por suas propriedades concretas, palpáveis, quantificáveis e viáveis para produção industrial se tornam capazes de trazer a materialidade que o conceito abstrato de saúde necessita.

A saúde enquanto coisa de origem orgânica ou química acaba impondo aos medicamentos a mesma classificação: o de coisas orgânicas, porém, na sua propriedade de mercadoria, eles se apresentam externos ao corpo. Sendo assim, os medicamentos são partes dos processos orgânicos do corpo como sono, fome, potência sexual ou ausência de tosse (para especificar o caso do objeto dessa dissertação), que, por se

manifestarem enquanto mercadoria concreta e palpável, são tangíveis para restabelecer/ser saúde. Funcionando dessa forma como uma prótese química, que se vende como biológica ou fisiológica, para aquilo que falta ou necessita de melhoria no organismo (LEFÈVRE, 1991).

Ainda é importante pontuar que essas necessidades ou doenças não contêm em si um processo exclusivamente biológico (aqui incluindo o mental). Elas são produzidas a partir de determinado contexto social que nasce de interesses econômicos, industriais, extrativistas, tecnológicos e de dominação de parcela da população sobre a outra. Afinal, os medicamentos enquanto mercadoria possuem em si valor econômico para trocas e subjugação daqueles com menor poder de escolha. Não à toa, diversos medicamentos aposentados em sociedades mais privilegiadas socioeconomicamente ainda circulam livremente em países de terceiro mundo como comenta Van der Geest (1995).

A relação simbólica de agentes como pacientes ou médicos com os medicamentos é uma manifestação, por vezes inconsciente, de que uma coisa que está substituindo, ocupando o lugar de, ou representando uma outra coisa ou estado, ou seja, o remédio é um objeto de fetiche, uma coisa dotada de poderes e capacidades de produzir efeitos concretamente identificáveis. Além disso, o medicamento contém em si os valores de ciência e modernidade, a crença da sua eficácia enquanto resultado do símbolo (medicamento é igual a saúde) está associada na crença simbólica da eficácia na ciência (LEFÈVRE, 1991). Dessa forma, temos o xarope, enquanto coisa, carregando em si o conceito de um estado, o estado de saúde ou alívio, embasado na crença de eficácia das inovações e tecnologias científicas.

O valor simbólico dos medicamentos também merece destaque na visão de Lefèvre (1991). O medicamento enquanto símbolo possui uma face material que seria a apresentação dos medicamentos nas suas diferentes formas: cápsulas, comprimidos, xaropes, soluções injetáveis e de uso dérmico. E uma apresentação abstrata na qual ele se transforma - após ser engolido, aplicado ou passado na pele - na própria ideação simbólica de saúde.

O medicamento enquanto saúde traz uma resposta rápida e eficiente para uma necessidade ou doença. Esse lugar de destaque do medicamento como resolução quase imediata de um problema, que é a preocupação máxima da maioria das pessoas nas

sociedades ocidentais, acaba permitindo que, de forma automática ou pouco consciente, os indivíduos busquem avidamente por esse tipo de resolução.

Muitas vezes, precauções sobre segurança e eficácia são parcialmente ou totalmente ignoradas para satisfazer os anseios por saúde, afinal, simbolicamente o medicamento é saúde, ou nas palavras de Lefèvre (1991, p. 67): “ A saúde está concretamente naquele comprimido ou naquela gota. Ele ou ela são a saúde, representam a saúde”.

Por essa análise, é possível imaginar a dificuldade que se estabelece em uma consulta médica quando o prescritor, o médico, opta por abrir mão do medicamento. Esse ato representa uma quebra importante do simbolismo contido no que é o cuidado e a saúde, colocando o médico e o paciente em uma situação de rivalidade sobre crenças e percepções a respeito dos medicamentos e qual a melhor forma de se restabelecer a saúde do enfermo.

Podemos retomar o exemplo da Figura 1, no primeiro capítulo, sobre o xarope que salvou milhares de vidas na gripe espanhola: esse tipo de marketing traz um tom magnânimo aos medicamentos e fortalece essa correlação simbólica e imediata de cura e alívio. Não por acaso, a indústria farmacêutica tem gastos tão exorbitantes com marketing. Através da produção de vídeos, imagens e cartazes que aproximam esses conceitos: medicação e cura / medicação e saúde / medicação e alívio, a indústria se solidifica e se apropria através de produtos - os medicamentos - da própria percepção humana de seu estado fisiológico e orgânico.

Podemos perceber aqui que a relação dos medicamentos - no nosso caso, dos xaropes para tosse - com a saúde vai muito além do ato de prescrever ou não tais medicações. Isso responde parcialmente a algumas das questões levantadas pela reunião do FDA: se essas medicações continuariam sendo usadas mesmo após a proibição regulatória pelo órgão, ou qual o efeito prático de restringir esses medicamentos à obrigatoriedade do uso de receitas médicas.

Apesar do conceito de ingerir saúde (quase que automaticamente) ao tomar uma medicação não dependa diretamente, em alguns casos, da prescrição médica, Lefèvre (1991) ressalta que o ato da prescrição pelo médico tem um valor cultural muito importante. O autor faz uma comparação com o momento da missa católica, quando o

sacerdote oferece a hóstia aos seus fiéis, esse rito de passagem tem diversas interpretações de ordem cultural.

Assim como o padre, o médico que entrega a receita exerce uma tutela e cuidado sobre o paciente. Esse ato se traduz em uma expressão de acordo e confiança mútua. Por mais que posteriormente o paciente tenha liberdade, e frequentemente faça uso dela, de interpretar e utilizar a receita médica como melhor lhe convier. Naquele momento, o da entrega da receita, são selados um contrato e uma disposição hierárquica entre as partes: o médico atribuído de seu lugar de poder oferece ao seu paciente frágil e doente o que há de mais tecnológico e concreto na medicina para curar sua enfermidade e estender esse cuidado através da substância concreta, o medicamento, enquanto o tratamento perdurar.

Através da medicação é possível escrever a doença no corpo físico, dar a materialidade necessária, para a cura almejada: um xarope, um objeto, em suas múltiplas funções: “econômica, terapêutica e simbólica” (Lefèvre, 1991, p. 78). É esperado que esse protótipo de modelo de cura seja extremamente coerente e alinhado com as necessidades de gestão de tempo e cuidado nas sociedades capitalistas. A simplificação em coisas, no xarope que irá curar, oferece à mãe ou ao pai que não pode faltar o trabalho o alívio necessário para deixar seu filho doente na escola, oferece à escola uma significação de que a doença da criança está em processo de tratamento e cura, tranquiliza a própria criança de que ela está sendo cuidada e facilita a comunicação e trocas de saberes durante as consultas pediátricas.

Outra análise interessante de Lefèvre (1991) diz respeito à bula como forma de subtrair parte do poder simbólico do médico e atribuir esse poder ao medicamento de forma mais direta. Na reunião do FDA, muito foi comentado sobre que tipo de informação deveria ou não constar na bula, e qual o papel dela na relação paciente/droga. Poderíamos pensar que suprimir as informações sobre dose versus peso no caso dos xaropes seria uma forma de retomar um pouco desse poder simbólico de cura às mãos dos médicos, ainda que seja no sentido de minimizar a concorrência. Ou seja, o médico irá examinar e diagnosticar o doente e através de suas ponderações, irá determinar que o mesmo não necessita de tratamento mercadológico sem se preocupar que essas informações entrem em contradição com toda a produção de símbolos e valores médicos

atribuídos a mesma enfermidade pela indústria farmacêutica e amplamente disseminadas através de estratégias de marketing.

Como se observa, não é a eficácia dessas substâncias que justifica sua procura, mas sim variáveis diversas que tem menos a ver com serem hábeis a resolver um problema, mas comportamentos em saúde transmitidos e repetidos por médicos e por pacientes, somado ao fato de que crianças acometidas por esses quadros costumam apresentar dificuldades no sono, inapetência, desconforto para respirar, apatia e/ou irritação, tosse ou secreções. Aos cuidadores, adotar a postura de apenas observar a criança deixar seu organismo se reestabelecer por si mesmo, neste caso, sem os acessórios pouco úteis dos xaropes, é uma atitude também angustiante. Apenas observar a recuperação pode parecer aos cuidadores uma negligência, uma falta de cuidado quando aquilo que se percebe como um cuidado mais ativo é possível. Além disso, a própria condição da criança também traz impactos à rotina diária dos cuidadores e no cotidiano laboral, o que parece ser de extrema importância na decisão de usar os medicamentos.

Os cuidadores se mostram vulneráveis a qualquer intervenção que retire seus filhos e filhas do sofrimento e que, ao mesmo tempo, diminua o fardo que o cuidado acarreta em suas rotinas. As publicações médicas concluem que os cuidados médicos/farmacológicos não apresentam mudanças estatisticamente significativas na evolução dessas doenças. E a valoração da enfermidade como benigna e autolimitada pela medicina justifica uma abordagem menos ativa pela medicina, ou seja, não prescrever medicações.

Essa situação fica nítida quando pensamos no caso das alergias. Muitos medicamentos utilizados para tratar tosse e resfriados são os mesmos utilizados no tratamento de quadros alérgicos respiratórios. E sobre as mesmas substâncias recaem as dúvidas de que elas não foram adequadamente testadas e, por isso, não se pode determinar o seu status de segurança (CDER/FDA, 2008).

Porém, ao contrário dos sintomas de resfriado, os quadros alérgicos apresentam uma evolução mais arrastada e um impacto maior, segundo a medicina, na saúde do paciente. Essa valoração de que essa doença, as alergias respiratórias, sim podem ser

consideradas uma enfermidade importante autoriza a medicina o uso das mesmas medicações que foram banidas para os processos de resfriados.

É importante destacar, no entanto que essa conclusão se destina apenas ao aspecto de segurança de uso de tais drogas, visto que a dosagem é a mesma nos dois casos: resfriados e alergias. Porém, no quesito eficácia, os estudos para alergias respiratórias apresentam *endpoints* e metodologia diferenciada, visto que esses acompanham os pacientes ao longo de um período de tempo prolongado, seja retroativamente ou prospectivamente. Sendo assim, não cabe a extrapolação de dados de eficácia sobre uso de medicamentos entre essas duas doenças, tampouco é objetivo dessa dissertação esse tipo de aferição.

O que justifica o uso de xaropes e substâncias similares não é exatamente sua eficácia, mas uma engrenagem de fatores em ação. Além do poder que apresentam no imaginário da recuperação da saúde na sociedade em que vivemos, em que o uso dessas substâncias continua sendo transmitido geracionalmente (a avó que usava na mãe, que usa nos filhos), ainda permanece a prática de sua prescrição médica, talvez menos em função de uma fundamentação sobre a eficácia, e mais pelo misto de “fazer algo pelos cuidadores” ou de responder a uma demanda deles/delas.

O que o caso analisado nos mostra é que situar ou explicar o fenômeno de forma simplista não é suficiente para trazer conhecimentos que possam nos fazer compreender mais sobre a questão, tampouco que nos forneça hipóteses de como intervir ou como podemos compreendê-lo. Como vemos, a resposta de por que ainda se usa um medicamento cuja eficácia é empiricamente inexistente não situa em um lugar/pessoa/grupo específico, portanto a busca de culpados seria um falso problema: cuidadores e um possível desejo por uma medicina imediatista, o papel do médico em suas negociações com os cuidadores sobre o que e como tratar, os próprios benefícios secundários para os pais dos efeitos colaterais desses medicamentos, que permitem por algumas horas as condições de uma rotina “normal”, crenças sobre saúde/doença, médicos e sua formação médica, indústria farmacêutica e seus interesses comerciais, regulações ineficazes das agências responsáveis ou comprometimento da pesquisa científica com os interesses das indústrias.

O cenário que mais reflete o que se encontrou neste caso é o de uma rede conectada e retroalimentada, feita de todos esses elementos acima, em maior ou menor grau, ou seja, de crenças, ações, efeitos e interesses no campo da saúde. É somente a partir dessa engrenagem de práticas, discursos e valores em ação e de suas diferentes proveniências que nos parece mais válido e pragmaticamente mais útil analisar um caso como este.

CONCLUSÃO

O tema do uso de xaropes para tosse engloba uma infinidade de perspectivas, eixos argumentativos e indagações médico-sociológicas. Nessa pesquisa, algumas dessas pluralidades de indagações puderam ser respondidas. Foi apresentado que há 100 anos esse tipo de medicação inspira desconfiança de médicos ao mesmo tempo que exerce uma ótima receptividade nos usuários.

Pela medicina baseada em evidências, não existem estudos suficientes que determinem a sua eficácia e segurança. No entanto, como foi apresentado na reunião do FDA, há diversas forças que influenciam na legalidade ou não da comercialização dos xaropes, forças estas que vão muito além dos dados controlados usados no universo de pesquisa.

Inicialmente, foi identificado uma diferença importante em relação à transparência dos marcos regulatórios da ANVISA e do FDA. Além disso, foi exposto a insatisfação de importantes nomes da medicina americana em relação ao fato da regulação dessas drogas obedecer a uma legislação inespecífica, estabelecendo doses arbitrárias que datam de quase 50 anos atrás.

Dentre os pontos importantes levantados na reunião se destacaram: a dificuldade de assegurar que os familiares irão respeitar as recomendações médicas nas bulas; a influência que a indústria farmacêutica exerce nas agências reguladoras (além deles representarem metade dos inscritos na reunião, eles também fizeram ameaças jurídicas ao FDA); o deslocamento do efeito terapêutico da medicação para um efeito sedativo; o questionamento sobre essas substâncias continuarem disponíveis para tratamento de quadros alérgicos e a justificativa do corte etário em seis anos para a proibição dessas substâncias.

Somado a isso, também houve a discussão da viabilidade de novos estudos com padrões científicos atuais para esses medicamentos e se isso seria aceitável do ponto de vista ético, já que pelos escassos estudos de momento elas não aparentam ser nem eficazes, nem seguras. Em seguida, foi debatido sobre como seriam feitos esses estudos pela dificuldade de se mensurar uma melhora singela dos sintomas, que, ao mesmo tempo, pudesse ser referida por um terceiro observador, seja ele os pais ou o médico.

Nesse sentido, os debatedores problematizaram ainda a dificuldade de submeter essas drogas a um processo de *New Drug Application* (NDA), devido ao número expressivo de substâncias diferentes e a complexidade que esses processos exigem.

Durante a reunião, ficou explícito como o FDA justificou o seu insuficiente protagonismo em relação aos xaropes através da culpabilização da família da criança em não seguir as regras indicadas nas bulas medicamentosas. Esse fato trouxe para a pauta perspectivas de gênero e classe social, e foi atribuído um papel social à substância: a de auxiliar o retorno dos pais para o trabalho e das crianças às creches ou escolas o mais breve possível.

Baseado em uma suposta baixa toxicidade dos xaropes, as agências reguladoras se apresentaram condescendentes com essas substâncias, permitindo a elas ocuparem uma função social de mediadora de relações médico/paciente ou pais/crianças/creche. Além disso, elas foram utilizadas como moderadoras de emoções humanas: tranquilizar os pais, tornar a criança mais sociável e calma e fomentar sentimentos de cuidado em saúde.

Já do ponto de vista da indústria farmacêutica, foi deslocado o risco de intoxicação do uso da substância em si, para um uso incorreto ou acidental da mesma. A opção por focar em estratégias de educação, muitas vezes mais próximas de iniciativas de marketing do que de fato da intenção de ensino, é justificada pelo objetivo da indústria em reafirmar a ausência de necessidade de se estabelecer estudos sobre a segurança desses medicamentos (mesmo nas doses recomendadas na bula).

Também ficou exemplificado no debate a maneira como os medicamentos modulam a relação médico-paciente. Foram debatidas questões de quais médicos estariam mais aptos a mudar a sua postura frente à proibição do FDA sobre essas substâncias. Médicos mais novos são mais abertos a mudanças, porém se sentem mais desconfortáveis quando não correspondem às expectativas dos pacientes.

Foi possível ainda observar a dupla função argumentativa dos estudos científicos: a ausência de estudos sobre essas drogas tanto serviu para motivar os pediatras a solicitarem ao FDA a proibição da comercialização dessas substâncias para menores de seis anos, quanto foi uma justificativa para a indústria farmacêutica escapar das acusações sobre o aspecto toxicológico dos xaropes e similares. Talvez seja por isso,

que muitos estudos prometidos pela indústria sobre segurança desses produtos não estejam disponíveis até os dias de hoje.

Por outro lado, foi igualmente interessante pensar nesse estudo qual o papel social das drogas e das doenças. Do ponto de vista estatístico, os resfriados são acometimentos comuns e banais, porém do ponto de vista valorativo, os sintomas de tosse e congestão nasal apresentam grande impacto na sociedade.

O medicamento faz parte desse impacto na medida que ele auxilia na formação da concretude da doença e na inscrição social desta como algo palpável e manejável. Dessa forma, podemos pensar que o fato dos resfriados serem comuns na infância e o fato de não existirem medicamentos eficazes para tratá-los, tornam essas infecções algo constrangedor e difícil para o manejo médico. Essa é uma das hipóteses que corrobora as opiniões pouco alarmistas dos médicos presentes na reunião acerca dessas doenças como sendo “benignas” e “autolimitadas”. É importante destacar que essas opiniões não condizem com o impacto econômico desse tipo de doença, como podemos observar nas estatísticas trazidas durante o debate.

Uma das principais justificativas contra o uso dessas substâncias, observada por esse estudo, foi a falta de eficácia. Porém, essa é uma perspectiva que pretende isolar apenas a sua ação bioquímica, sendo incapaz de reverberar nos usos que essas substâncias assumem na sociedade.

Do ponto de vista terapêutico, os medicamentos para tosse assumem a função de sedar as crianças para fazê-las dormir, papel este reconhecido como uma boa funcionalidade pelos pais dos usuários. Já em relação ao seu efeito placebo, a substância irá atribuir em si o simbolismo de cura e cuidado médico. Todo esse processo tranquiliza os pais e pacientes para que esses possam retornar as suas funções sociais.

Além disso, os xaropes, enquanto mercadoria e produtos que irão produzir saúde, encaixam-se perfeitamente em uma necessidade moderna de soluções rápidas, práticas e fáceis. Nesse contexto, eles fornecem a conveniência de serem produtos agradáveis para crianças e disponíveis para consumo sem acompanhamento direto do médico.

Nas próprias consultas médicas, os xaropes facilitam também a comunicação do médico com o paciente. Ao trazer expectativas e crenças, muitas vezes antagônicas, sobre o entendimento da doença e do tratamento, eles promovem um enxugamento de

informações trocadas durante as consultas e possibilitam atendimentos de emergência pediátrica ultrarrápidos (e pouco efetivos).

O xarope, enquanto símbolo de saúde, medicina e tecnologia, traz uma sensação aos pais de melhor domínio sobre o processo de adoecimento dos filhos, já que diversas vezes essa segurança não é garantida pelo pediatra que acompanha a família. Muitas crianças no Brasil sequer possuem pediatra que acompanhe o seu desenvolvimento. Além disso, ele também traz o cuidado para uma perspectiva individualizante – do corpo com a droga - eximindo a família da pressão social psicológica a respeito do processo de adoecimento de seus filhos.

Sendo assim, os xaropes, ainda que ineficazes para a MBE, são extremamente eficientes para os contextos sociais em que se inserem. Para que exista uma verdadeira descontinuidade de utilização desses produtos é preciso ir muito além das normas das agências reguladoras. É necessário dar uma opção para os pais que estão cuidando dos filhos doentes se ausentarem no trabalho, além de uma extensa campanha educacional a respeito dos processos de resfriados e seus tratamentos.

Porém, o mais importante desse contexto é modificar a relação médico-droga-paciente. Só com a abordagem médica holística de verdadeira troca de crenças e experiências com os pacientes que os médicos serão capazes de atribuir para a sua escuta e orientação todo o simbolismo de cura atribuído e exercido pelos xaropes.

APÊNDICE – Minibiografia dos palestrantes da reunião do FDA³²

1- Membros do Painel do FDA relevantes para o debate:

- Jane A. Axelrad

Diretora Associada para Políticas no Centro de Avaliação e Pesquisa de Drogas

Presidente do debate e diretora adjunta

- John J. Jenkins

Diretor do Escritório de Novas Drogas

- Gerald Dal Pan

Diretor do Escritório de Vigilância e Epidemiologia

- Charles Ganley

Diretor do Escritório de Drogas de Prescrição Livre

- Lisa Mathis

Diretora associada do FDA

2- Palestrantes externos ao FDA relevantes para o debate:

- Joshua Sharfstein

Pediatra com participação política ativa incluindo atuação como comissário principal da FDA, durante a gestão do ex-presidente Barack Obama e Secretaria do Departamento de Saúde e Higiene Mental de Maryland

³²Informações retiradas da reunião do FDA (referentes ao ano de 2008) e da plataforma LinkedIn (referente a ocupação atual em 2020)

- Daniel Jay Levy

Ex-presidente do núcleo de Maryland da Academia Americana de Pediatria e praticante de pediatria na rede privada durante 30 anos

- David Bromberg

Pediatra com 30 anos de experiência e representante da *American Academy of Pediatrics* (AAP) na reunião

- Wayne Snodgrass

Professor de pediatria e farmacologia/toxicologia na *University of Texas Medical Branch* e catedrático do comitê de drogas da Academia de Pediatria.

- Michael Shannon

Professor de Medicina em Harvard e Toxicologista Senior do sistema de controle de envenenamento em Massachusetts-Rhode, pediatra e emergencista no *Children`s Hospital Boston*. Ele também foi um dos signatários da petição apresentada ao FDA em março de 2007 e se apresentou nessa época ao comitê do departamento de drogas sem prescrição médica do FDA

- Janet Serwint

Professora de pediatria no Hospital Johns Hopkins e pediatra há 20 anos

- Linda Suydam

Presidente da Associação de Consumidores de Produtos de Saúde (Consumer Healthcare Products Association, CHPA)

- Paul Desjardins

Presidente de uma empresa que desenvolve analgésicos, produtos OTCs, dispositivos e consultoria

- Cathy Gelotte

Farmacêutica e doutora pela Universidade de Connecticut

- Edwin Kuffner

Médico emergencista e toxicologista

- Barbara Kochanowski

Vice-presidente da CHPA (2009-presente)

- Virginia Cox

Vice-presidente da CHPA (em 2008)

- Saul Shiffman

Professor de psicologia médica e farmacologia da Universidade de Pittsburgh

- Steven Leeder

Chefe de pediatria farmacológica e toxicologia médica do Children's Mercy Hospital and Clinics

- Michael Fien

Diretor de tecnologia e desenvolvimento da Comar, Inc, empresa responsável por produzir embalagens e frascos para a indústria farmacêutica

- Samuel Maldonado

Funcionário da PhMA, empresa de biofarmacêutica que presta serviço para Johnson & Johnson

- Marc Gastonguay

Presidente da Metrum Research Group (empresa de biofarmacologia)

- Malaz Abutarif

Doutorado em farmacologia na Long Island University

Diretor executivo da Daiichi Sankyo, Inc.(empresa de biofarmacologia)

- Jeffrey Blumer

Professor de pediatria e farmacologia na escola de medicina da Universidade em Cleveland

Chefe da Divisão de Farmacologia Pediátrica e Cuidados Críticos na Rainbow Babies & Children's Hospital

- Natella Rakhmanina

Professora associada de pediatria

Diretora do programa Special Immunology no Children's National Medical Center

- Michael Spigarelli

Vice-presidente de Medical Affairs na empresa de serviços médicos Immucor Inc

CEO na empresa Research Strategy LLC de estudos clínicos

- Richard Kingham

Advogado especializado na área de leis para alimentos e drogas

- Diana Zuckerman

Presidenta do Centro Nacional de Pesquisa para Mulheres e famílias

- Paul Brown

Gerente dos assuntos governamentais do Centro Nacional de Pesquisa para Mulheres e Famílias

- Mimi Johnson

Representante da National Consumers League, um grupo privado de advogados comprometidos com questões envolvendo consumidores americanos

- Kenneth Kim³³
- Ronald Turner³⁴

Especialista em OTC

- Birgit Winther³⁵

³³ Não foram apresentadas informações durante a reunião que permitissem a diferenciação desse palestrante de seus homônimos na plataforma LinkedIn.

³⁴ Idem.

³⁵ Idem.

ANEXO - Perguntas feitas pelo FDA (2008a)

1. Que tipo de estudos, se for o caso, deveriam ser conduzidos para acessar a efetividade e/ou segurança, e determinar a dose adequada ingredientes para tratar tosse e resfriado na população pediátrica? Como esses estudos deveriam ser desenhados e estimulados?
2. Produtos para tosse e resfriado em população pediátrica devem continuar disponíveis como *OTC*, ou deveriam passar a ser disponíveis apenas sob prescrição médica?
3. Se dosagens e formulações pediátricas para produtos para tosse e resfriado passarem a não estar mais disponíveis como *OTC*, o público passaria a usar as formulações destinadas a adultos desses produtos, e com isso aumentaria o risco de mau uso ou overdose?
4. As respostas para as perguntas prévias dependem da idade dos pacientes pediátricos? Se sim, qual a faixa etária poderia ser adequada para as decisões regulatórias desses produtos?
5. No período que o *monograph* foi estabelecida, o FDA rotineiramente extrapolou dados de segurança e eficácia para crianças de 12 anos ou mais. Atualmente o padrão do PREA (Pediatric Research Equity Act) permite extrapolação de eficácia para a faixa pediátrica – mas não de segurança – baseado em um suficiente número de dados em adultos. Continua apropriado recomendar, conforme consta no *monograph* para tosse e resfriado, que crianças de 12 anos ou mais devam receber a mesma dose de medicamentos que os adultos, sem a necessidade de estudos adicionais em crianças dessas faixas etárias? Quais estudos adicionais de segurança e/ou eficácia devem ser necessários nessa faixa etária?
6. Qual é o método mais apropriado para determinar doses pediátricas que poderiam ser usadas como uma alternativa às premissas de um quarto de dose e meia dose usadas no *monograph*? Os produtos devem ser dosados por idade, por peso ou por ambos?
7. Existem *monographs* sobre ingredientes tópicos e intranasais para tratar resfriados comuns. Esses *monographs* devem ser considerados de maneira semelhante para tosse oral e resfriado? As respostas das perguntas anteriores são diferentes para quaisquer subcategorias de medicamentos para tosse e resfriado (por exemplo, produtos tópicos ou intranasais)?
8. O *Monograph* do CCABADP permite a combinação de ingredientes para tratar resfriados e / ou tosse. Deve a combinação de produtos ser permitida para todas as faixas etárias pediátricas? Os dados devem ser fornecidos para apoiar cada combinação personalizada?
9. Podem erros de dosagem serem reduzidos usando dispositivos de medição mais padronizados ou formas alternativas de dosagens e, caso isso seja possível, qual é a melhor maneira para efetuar esta mudança?

REFERÊNCIAS

ALLOTEY, P.; REIDPATH, D. D.; ELISHA, D. "Social Medication" and the Control of Children: A Qualitative Study of Over-the-Counter Medication Among Australian Children. *Pediatrics*. Sept, 2004, 114 (3) e378-e383.

ANVISA/MS. RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 40, DE 26 DE FEVEREIRO DE 2003. Publicada no DOU nº 42, de 27 de fevereiro de 2003 e Revogada pela Resolução – RDC nº 77, de 11 de abril de 2003. Disponível em: <<https://www.jusbrasil.com.br/diarios/DOU/2003/02/27>>. Acesso em: 18 jan. 2020.

ALVIM, C. G.; LASMAR, L. MLBF. Saúde da criança e do adolescente: doenças respiratórias. Coopmed. Belo Horizonte, 2009.

BEAUCHAMP, G. K.; MENELLA, J. A. Períodos sensíveis no desenvolvimento da percepção dos sabores e na sua escolha pelo ser humano. *Anais Nestlé*. v. 57, p.21 – 34, 1999.

BRIARS L. A. The Latest Update on Over-the-Counter Cough and Cold Product Use in Children. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*, 14(3), 127–13, 2009.

BRICKS, L. F.; LEONE, C. Utilização de medicamentos por crianças atendidas em creches. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 30, n. 6, p. 527-535, Dezembro, 1996. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489101996000600006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 20 jul. 2018.

CARNEIRO, H. As necessidades humanas e o proibicionismo das drogas no século XX. *Revista Outubro*. São Paulo: IES, vol. 6, 2002.

CIPRIANO, P. AD. Fenetilaminas: De Drogas de Abuso ao Uso Medicinal – Síntese, Propriedades Farmacológicas e Toxicológicas. Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de São João del-Rei, 2018.

CHALUMEAU, M.; DUIJVESTIJN, Y. CM. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Maio, 2013. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003124.pub4/full>>. Acesso em 20 jul. 2018.

CHALUMEAU M, et al. Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: a pharmacoepidemiologic problem? Fluidifiants bronchiques dans les infections respiratoires aiguës du nourrisson: un problème pharmacoépidémiologique? *Archives de Pédiatrie* 2002;9:1128-36.

CHEN, L.; SHEU, Y. Socioeconomic Disparities in Drug Poisoning Deaths Among US Adults. National Center for Health Statistics, 2015.

CONGRESSO DOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Comitê de Casa, Energia e Comércio. H.R.3443 - *Over-the-Counter Monograph Safety, Innovation, and Reform Act of 2019*. Primeira seção. Junho/2019. Disponível em: <<https://www.congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/3443/text#toc-H67A764AA52D9473E8F1156ABB8CB8784>>. Acesso em 12 jan. 2020.

CONRAD, P. The medicalization of society. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 2007. Formulário nacional da farmacopeia brasileira / Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012.

DART R.C., PAUL I.M., BOND G.R., et al. Pediatric fatalities associated with over the counter (nonprescription) cough and cold medications. *Ann Emerg Med*. 2009;53(4):411-417.

FIGUEIRA, F. Prefácio. In: MOREIRA, A. A. S. *Formulario de Therapeutica Infantil*. Rio de Janeiro. Editores Bernard Freres, 1920.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicine and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>>. Acesso em 22 jun. 2020.

_____. New Drug Application (NDA), Outubro/2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda>. Acesso em: 8 abr. 2020.

_____. Over the Counter Cough and Cold Medications for Pediatric Use; Notice of Public Hearing. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Federal Register / Vol. 73, No. 165, 25 de agosto de 2008a.

_____. Part 15 hearing on over the counter cough and cold medications for pediatric uses. U.s. department of health and human services , october 2, 2008b.

FOUCAULT, M. (2001). Crise de la médecine ou crise de l'antimédecine? In Dits et écrits II, 1976-1988 (pp. 40-58). Paris: Gallimard. (Original publicado em 1976).

FRAUCHES DO, et al. Doenças respiratórias em crianças e adolescentes: um perfil dos atendimentos na atenção primária em Vitória/ES. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2017;12(39):1-11.

GUYATT, G. et al. Diretrizes para Utilização da Literatura Médica. Fundamentos para prática clínica da Medicina Baseada em Evidências. 2.ed. Tradução Ananyr Porto Farjado e Rita Brossard. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

HORTON, J. Anomia e alienação: um problema na ideologia da sociologia. In: FORACHI< M.M. E MARTINS, L.S. Sociologia e Sociedade, Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos, 1980.

KHINE, H, et al. A cluster of children with seizures caused by camphor poisoning. Pediatrics, v.123, n. 5, p. 1269-1272, 2009.

LEEDER, J.S.,BROWN, J.T, SODEN, S. E. Individualizing the Use of Medications in Children: Making Goldilocks Happy. Nature. VOLUME 96 NUMBER 3 | setembro, 2014

LEFÈVRE, F. O Medicamento como Mercadoria Simbólica. Editora Cortez: São Paulo, Brasil, 6º ed, 159p. 1991.

MALLET P, et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. *PLoS One* 2011;6:e 22792.

MATOS, G., ROZENFELD, S., BORTOLETTO, M. E. Intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, Recife, Ago, 2002.

MCNEIL CONSUMER HEALTHCARE. Post-marketing dB Jan 2000-July 2007
IMS Health NSP data 2000 - June 2007 for McNeil Consumer Healthcare medicines
Age Distribution derived from Use of OTC Medications for Cough/Cold by Children in the
US, 1998-2007,
Slone Epidemiology Center at the University of Boston, Sept. 2007.

MOREIRA, A. A. S. *Formulario de Therapeutica Infantil*: Revisto e Prefaciado pelo
Professor Fernandes Figueira com a colaboração dos drs. Zopyro Goulart, Aleixo de
Vaconcellos, Edilberto Campos e J. Marinho. Rio de Janeiro. Editores Bernard Freres,
1920.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)
priority list of needs in pediatric therapeutics. 2017. Disponível
em: < <http://bpca.nichd.nih.gov/about/index.cfm>>. Acesso em 08 dez. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Clinical Management of COVID-19. Edição:
27/05/2020 Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>>. Acesso em 22 jun. 2020.

PANÉ, O. Apresentação no II Seminário Internacional de Atenção Básica, Belo
Horizonte/MG, marco 2007: A integralidade na atenção à saúde: a importância de uma
rede de saúde para o suporte à atenção básica.

PEDIATRIC TASK FORCE OF THE CONSUMER HEALTHCARE PRODUCTS
ASSOCIATION (CHPA). Responses to FDA's Nine Questions Published in the August
25, 2008 Federal Register. Dezembro 2008. Disponível em:
<<https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2008-N-0466-0001>>. Acesso em: 25
dez. 2019.

PIGNARRE, P. O que é o medicamento?: um objeto estranho entre ciência, mercado e
sociedade. Tradução de Paulo Neves. São Paulo, Ed. 34, 1999, 152p.

RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS: RENAME 2014 / Ministério
da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de
Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. rev. e atual. – Brasília :
Ministério da Saúde, 2015. 230 p.

SCHIFFENBAUER, J. Advil Congestion Relief/ibuprofen and phenylephrine. FDA.
05/2010. Disponível em:
<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022565s000SumR.pdf>.
Acesso em: 18 jul. 2019.

SHEHAB, N, SCHAEFER, M. K., KEGLER, S. R., BUDNITZ, D. S. Adverse Events From Cough and Cold Medications After a Market Withdrawal of Products Labeled for Infant. *Pediatrics* Dec 2010, 126 (6) 1100-1107; DOI: 10.1542/peds.2010-1839

SMITH SM, SCHROEDER K, FAHEY T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD001831.

STIVERS T: Non-antibiotic treatment recommendations: delivery formats and implications for parent resistance. *Soc Sci Med* 2005;60:949-964

DE SUTTER AIM, VAN DRIEL ML, KUMAR AA, LESSLAR O, SKRT A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD004976.

DE SUTTER AIM, SARASWAT A, VAN DRIEL ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD009345.

TORCATO, C. E. M. A política de drogas no início do século XX: uma leitura a partir da pediatria. In LABATE, Beatriz; POLICARPO, Frederico. *Drogas: perspectivas em ciências humanas*. Rio de Janeiro: Gramma, Terceiro Nome, NEIP, 2018. p.79-97.

VAN DER GEEST, S. The efficacy of traditional medicine (and biomedicine). *British Journal of Social Psychology - BRIT J SOC PSYCHOL*. 360-365. 1995

VAN DER GEEST, S., WHYTE, S. O encanto dos medicamentos: metáforas e metonímias. *Sociedade E Cultura*, 14(2). 2012.

YAZBECK-KARAM VG, AOUAD MT, KADDOUM RN et al. Methemoglobinemia after a blast injury. *Anesthesiology* 2004; 100: 448-449.

ZINBERG, N. *Drug, Set and Setting: The Basis for Controlled Intoxicant Use*. New Haven: Yale University, 1984.