

# Combinações de Anti-Histamínico - Descongestionante Analgésico para a Constipação Comum

## Oral Antihistamine - Decongestant - Analgesic Combinations for The Common Cold



Ana Azevedo<sup>1</sup>, Arménia Oliveira<sup>1</sup>, Ricardo M Fernandes<sup>2,3,4</sup>

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

2. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

3. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

4. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Lisboa, Portugal

Acta Paediatr Port 2016;47:203-6

### Introdução

A constipação comum é uma infeção aguda das vias aéreas superiores que afeta toda a população e se manifesta geralmente por odinofagia, rinorreia, estertutos e tosse. O rinovírus é o principal agente implicado, e os sintomas duram em média sete a 10 dias.<sup>1</sup> Crianças previamente saudáveis têm, em média, entre quatro a seis constipações por ano, e os adultos entre dois a quatro episódios.<sup>1,2</sup> Apesar da sua evolução geralmente benigna, tem um impacto societal significativo, em qualidade de vida do doente e família, em tempo perdido no trabalho ou escola, em utilização dos serviços de saúde e em custos na medicação.

Na ausência de terapêutica específica, o tratamento da constipação comum dirige-se aos principais sintomas. O uso isolado ou em combinação de anti-histamínico, analgésico e descongestionante é frequente na prática clínica, quer por prescrição médica, quer por automedicação. Existem porém incertezas quanto à sua eficácia e segurança nas várias faixas etárias.

### Objetivos

Neste “Cochrane Corner” apresentam-se e comentam-se os resultados da revisão Cochrane cujo objetivo foi comparar a eficácia e segurança de combinações de anti-histamínico, analgésico e descongestionante, comparativamente a um placebo ou a outros medicamentos (excluindo-se os antibióticos), no tratamento da constipação comum.

### Métodos

Esta revisão sistemática identificou e incluiu ensaios clínicos aleatorizados e controlados que compararam esquemas de utilização de combinações de anti-histamínico e/ou analgésico e/ou descongestionante com

placebo. A revisão incluiu dados de participantes com constipação comum de todas as idades. Neste trabalho focamos os estudos que incluíram crianças. Foram excluídos participantes com comorbilidades (rinite alérgica, infeções respiratórias de repetição, doenças crónicas, eczema atópico, asma) ou quadros sugestivos de complicações (febre, sinusite ou sintomas com mais de uma semana de duração).

Os *outcomes* primários definidos *a priori* foram a avaliação global da eficácia no alívio dos sintomas e os efeitos adversos do tratamento. Os *outcomes* secundários foram a diminuição da duração, impacto dos sintomas da constipação comum (estertutos, congestão nasal, rinorreia e tosse) e a quantificação objetiva através de rinometria, rinoscopia, contagem do número de estertutos e peso das secreções nasais.

A revisão usou metodologia padrão para revisões Cochrane, incluindo pesquisa sistemática de estudos (até dezembro de 2011) e avaliação do risco de viés dos ensaios por dois revisores independentes. Efetuou-se metanálise de efeitos fixos ou aleatórios com diferentes medidas de efeito - diferença média (DM) para variáveis contínuas e risco relativo (RR) para variáveis dicotómicas - e número necessário tratar para um efeito benéfico (NNTb) para variáveis dicotómicas, utilizando o modelo de efeitos fixos. Os resultados são apresentados com intervalos de confiança a 95% (IC95%).

### Resultados

Foram analisados 27 ensaios que envolveram 5117 participantes. A maioria dos estudos incluiu apenas adultos, um ensaio incluiu crianças com 12 anos ou mais (n = 83) e oito ensaios incluíram crianças com menos de 12 anos de idade (n = 593). Destes, dois estudos incluíram crianças abaixo dos 2 anos de idade (de 6 meses a 5 anos), três estudos incluíram crianças com mais de 2 anos, e outros três estudos incluíram crianças com mais de 6 anos.

Registou-se grande heterogeneidade entre os estudos no desenho, participantes, intervenções e *outcomes*, e a avaliação metodológica revelou baixa qualidade na maioria dos ensaios.

### Combinações de anti-histamínico e descongestionante

Foram analisados 12 ensaios, sete dos quais incluíram participantes em idade pediátrica.

Nos ensaios que incluíram apenas crianças entre os 5 meses e 6 anos de idade (dois ensaios, 54 e 59 crianças participantes), não houve efeito nos sintomas da constipação comum, exceto um aumento da sonolência reportado como efeito adverso.

Nos ensaios que envolveram participantes com 4 anos de idade ou mais (cinco ensaios, 297 participantes), foi constatada uma melhoria global estatisticamente significativa nos resultados do grupo da medicação ativa.

Em relação aos sintomas individuais, num dos estudos foi avaliada a resistência nasal 30 minutos a duas horas após a realização da medicação num grupo de adultos e num grupo de crianças participantes. Enquanto no grupo de adultos houve uma resposta favorável ( $p < 0,05$ ), no grupo das crianças não houve efeito. Um estudo avaliou a rinorreia objetivamente em participantes com 12 anos ou mais, através da quantificação do peso de lenços usados entre os grupos de tratamento, não tendo sido constatada diferença.

Um ensaio com crianças de 4 anos ou mais demonstrou evidência de benefício da medicação na congestão nasal, na rinorreia, nos esternutos e na tosse.

No global, da totalidade dos 12 ensaios analisados em todas as idades, oito documentaram avaliação da eficácia global e nos seis que puderam ser agregados (309 participantes em tratamento ativo e 312 no grupo placebo), o uso destas combinações reduziu o risco de fracasso terapêutico (RR 0,27; IC95% 0,15 a 0,50; NNTb 4; IC95% 3 a 5,6).

### Combinações de anti-histamínico e analgésico

Dos três ensaios analisados, nenhum foi realizado em idade pediátrica. Um dos ensaios com 290 participantes adultos no tratamento ativo e 292 a fazer vitamina C, o RR de fracasso foi 0,33 (IC95% 0,23 a 0,46) e o NNTb foi 6,67 (IC95% 4,76 a 12,5). Não houve aumento dos efeitos adversos com esta combinação.

### Combinações de analgésico e descongestionante

Foram analisados seis ensaios clínicos, um deles em idade pediátrica (65 participantes, 2 a 16 anos de idade). Não foi avaliada a eficácia global neste estudo, mas foi constatada uma redução significativa no grupo de tratamento ativo na duração da congestão nasal e

na redução do edema da mucosa (avaliado através de rinoscopia). Também não foram reportados os efeitos adversos.

No estudo de população adulta que reportou eficácia global, 73% demonstraram boa resposta em comparação com 52% no grupo controlo (paracetamol) (RR 0,28; IC95% 0,15 a 0,52). Porém, nesta combinação reportaram-se mais efeitos adversos do que o grupo controlo (RR 1,71; IC95% 1,23 a 2,37).

### Combinações de anti-histamínico, analgésico e descongestionante

Incluíram-se cinco ensaios, um com doentes em idade pediátrica (201 crianças, 2 a 12 anos de idade) em que não houve diferenças significativas na recuperação dos sintomas de constipação ao quinto dia de tratamento, não tendo sido também constatadas diferenças na rinorreia e na tosse ao terceiro e ao quinto dias de tratamento entre os diferentes grupos. Houve, contudo, uma melhoria significativa da congestão nasal ao quinto dia de tratamento ( $p = 0,016$ ). Não foram reportados efeitos adversos.

Nos quatro ensaios analisados na população adulta, dois puderam ser agregados com redução do risco de fracasso terapêutico (RR 0,47; IC95% 0,33 a 0,67; NNTb 5,6; IC95% 3,8 a 10,2). Não houve diferenças nos efeitos adversos entre o grupo ativo e o de controlo.

## Conclusões

Os autores da revisão concluíram que não há evidência de eficácia do uso destas combinações em crianças mais novas (abaixo dos 6 anos de idade) no alívio dos sintomas da constipação comum, e que, por serem potencialmente perigosas, estas combinações não devem ser prescritas. Existe alguma evidência a suportar a eficácia das combinações de anti-histamínico com descongestionante e analgésico com descongestionante em crianças mais velhas (acima dos 6 anos de idade), sendo sempre necessário ter em conta os efeitos adversos. O efeito em sintomas individuais é demasiado pequeno para ser clinicamente relevante em qualquer faixa etária.

## Comentários

As conclusões da revisão refletem a escassa evidência de eficácia destes medicamentos no tratamento da constipação comum na idade pediátrica, achados que são transversais a outros grupos fármaco-terapêuticos com fins relacionados, usados isoladamente ou em

associação, como os antitússicos e expetorantes.<sup>3,4</sup> O número de estudos pediátricos é limitado e não se pode excluir viés na publicação. Os poucos ensaios incluídos apresentavam importantes diferenças em vários aspetos, nomeadamente na definição de constipação comum, nos critérios de inclusão e exclusão, nas intervenções efetuadas, no tipo de grupo controlo e no método de avaliação dos resultados, incluindo tipo de *outcomes*, métricas e tempos de avaliação. Não existem igualmente dados suficientes que permitam comparar as várias associações entre si ou com estes componentes em regime de monoterapia, de forma a avaliar eventual sinergia ou antagonismo.

Os benefícios limitados destas combinações terapêuticas contrastam com as sérias preocupações de segurança que têm sido levantadas na última década quanto ao seu uso, em particular na população pediátrica. Por um lado, alguns destes fármacos associaram-se a maior risco de reações adversas, como sonolência, apesar de muitos dos ensaios incluídos não reportarem devidamente os efeitos adversos. Dados de estudos observacionais complementam a evidência dos riscos de segurança de substâncias ativas específicas, como no caso da fenilpropanolamina, associada a risco aumentado de hemorragias intracranianas e retirada do mercado destas associações.<sup>5</sup> Por outro lado, ao incluírem substâncias ativas distintas e em dosagens diferentes, de forma por vezes pouco explícita, um uso desadequado pode associar-se a maior risco de sobredosagem ou reação adversa e/ou alérgica de forma acidental. Este risco é superior em crianças mais novas. Nos Estados Unidos da América, só entre 2004 e 2005, foram identificados mais de 1500 registos nas salas de emergência em crianças com menos de 2 anos de idade, por lhes ter sido administrada medicação para a tosse ou para a constipação comum.<sup>6</sup> Uma revisão da Food and Drug Administration revelou que nas últimas décadas ocorreram 123 mortes de crianças com menos de 6 anos de idade pelo uso destas medicações.<sup>7</sup> A evidência acumulada de escasso benefício e riscos significativos levou a mudanças progressivas nas recomendações internacionais e nas indicações regulamentares para o seu uso. Estas associações estão atualmente desaconselhadas em crianças pelo menos até aos 6 anos de idade, o que a nível nacional se reflete nos resumos de características do medicamento destes produtos.

A revisão aponta igualmente para um possível benefício destas associações, transitório e de relevância clínica discutível, em adolescentes e adultos. Importa porém acautelar uma utilização racional e segura, face à grande oferta no mercado e à fácil acessibilidade como medicamentos não sujeitos a receita médica. Em Portugal,

existiam em regime de venda livre, no momento da revisão, várias destas combinações terapêuticas, incluindo anti-histamínico e analgésico, analgésico e descongestionante e anti-histamínico e descongestionante.<sup>8</sup>

Estes medicamentos são frequentemente iniciados pelos cuidadores aquando os primeiros sintomas, ou por crianças mais velhas que os tomam autonomamente. Têm sido testadas diferentes estratégias de informação para apoiar o uso racional destes medicamentos pela população em geral, com bons resultados e diminuição do número de idas ao serviço de urgência de crianças com reações adversas aos mesmos.<sup>9</sup> Porém, há ainda um longo caminho a percorrer também na classe médica, existindo algum desconhecimento quanto aos riscos do uso destas combinações em crianças mais novas, apesar de a prescrição ser frequente.<sup>10</sup>

Resultados de revisões do uso em monoterapia das substâncias ativas, incluindo anti-histamínicos, analgésicos e descongestionantes, confirmam alguns destes benefícios, pelo que o seu uso isolado, informado e criterioso, pode ser mais adequado.<sup>11-13</sup>

Em síntese, esta revisão aponta para um efeito benéfico ligeiro destas combinações (anti-histamínico e descongestionante, e analgésico e descongestionante) nos sintomas da constipação comum em crianças com mais de 6 anos de idade, não estando as mesmas recomendadas abaixo dos 6 anos de idade pelo potencial de ocorrerem efeitos adversos graves.

**Palavras-chave:** Analgésicos; Anti-histamínicos; Constipação comum/tratamento; Descongestionantes; Pediatria; Revisão Sistemática

**Keywords:** Analgesics; Common cold/therapy; Histamine Antagonists; Decongestants; Pediatrics; Systematic Review

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

**Recebido:** 25/03/2016

**Aceite:** 04/04/2016

### Correspondência

Ana Azevedo

anaezevedo@gmail.com

### Referências

1. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361:51-9.
2. Gwaltney JM. Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112:13S-8.
3. Smith MB, Feldman W. Over-the-counter cold medications. A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *JAMA* 1993;269:2258-63.
4. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001831.
5. Food and Drug Administration. Phenylpropanolamine-containing drug products for over-the-counter human use; tentative final monographs. *Federal Register* 2005;70:75988-97.
6. Sharfstein JM, North M, Serwint JR. Over the counter but no longer under the radar-pediatric cough and cold medications. *N Engl J Med* 2007;357:2321-4.
7. Food and Drug Administration. Nonprescription drug advisory committee meeting: cold, cough, allergy, bronchodilator, antiasthmatic drug products for over-the-counter human use [consultado em 15 de março de 2016]. Disponível em <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4323b1-02-FDA.pdf>
8. Infarmed. Medicamentos não sujeitos a receita médica [consultado em 15 de março de 2016]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO\\_DE\\_ENTIDADES/LOCAIS\\_DE\\_VENDA\\_MNSRM/LISTA\\_DE\\_MNSRM](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/LOCAIS_DE_VENDA_MNSRM/LISTA_DE_MNSRM)
9. Hampton LM, Nguyen DB, Edwards JR, Budnitz DS. Cough and cold medication adverse events after market withdrawal and labeling revision. *Pediatrics* 2013;132:1047-54.
10. Lazarus SG, Lanski SL, Smith AS, Simon HK. Cold preparation use in young children after FDA warnings: Do concerns still exist? *Clin Pediatr* 2013;52:534-9.
11. Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD001953.
12. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:309-19.
13. De Sutter AIM, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009345.