



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHAREL EM FARMÁCIA

GABRIELLA LOMBARDI DE ALMEIDA SALES

**DESCONGESTIONANTES NASAIS E O RISCO DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

MACEIÓ
2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

GABRIELLA LOMBARDI DE ALMEIDA SALES

**DESCONGESTIONANTES NASAIS E O RISCO DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Farmácia para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho

MACEIÓ
2021

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S163d Sales, Gabriella Lombardi de Almeida.
Descongestionantes nasais e o risco de eventos cardiovasculares : uma revisão da literatura / Gabriella Lombardi de Almeida Sales. – 2021.
41 f. : il. color.

Orientador: Alfredo Dias de Oliveira Filho.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 37-41.

1. Descongestionantes nasais. 2. Infarto do miocárdio. 3. Acidente vascular cerebral. I. Título.

CDU: 615:616.214:616.1

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, por ser minha fonte inesgotável de amor. Por sempre me dar forças, sabedoria e perseverança ao longo de todos esses anos.

Aos meus pais, Dayse e Gustavo, por nunca medirem esforços na minha educação e serem meus maiores incentivadores; ao Matheus, meu irmão e amigo, por partilhar comigo momentos preciosos ao longo da vida, sem os quais seria mais difícil. Ao Paulo, meu namorado e melhor amigo, quem me incentiva e apoia, por sempre acreditar que eu posso alcançar todos os meus objetivos.

À Nadja, por sua imensa contribuição, ensinamentos e por todas as dúvidas esclarecidas – não tenho palavras para agradecer! Sua amizade e companheirismo foram essenciais ao longo da graduação e no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alfredo Dias, por acreditar na minha capacidade e por todos os ensinamentos partilhados ao longo dos anos. Sinto muito orgulho em poder tê-lo ao meu lado.

Aos meus companheiros do NEF por todos os aprendizados, e à Natália e Igor, por terem se tornado muito mais que colegas de pesquisa!

A todos os demais familiares e amigos que torcem por mim, em especial aqueles que conquistei ao longo da graduação: Lívia, Carol, Joyanne, Juliana, Lara, Gisele, Pedro e Cícinho – vocês aliviaram os dias mais pesados e me ajudaram a chegar até aqui.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Alagoas por, muito mais que ensino de qualidade, ter me proporcionado amadurecimento pessoal e ter sido meu segundo lar ao longo destes anos.

Ao Instituto de Ciências Farmacêuticas e a todos os professores, por me convidarem constantemente ao caminho da sabedoria e da ciência; aos diretores, coordenadores e funcionários que o compõem, por contribuírem de maneira direta na minha formação, e em especial ao Franklin – meus reajustes de matrícula não seriam os mesmos sem sua paciência e solicitude.

Por fim, e não menos importante, agradeço à Poly – você nem faz ideia, mas trouxe mais luz à minha vida com sua companhia, brincadeiras e lambeijos. Amo você, neném.

RESUMO

As Doenças Respiratórias Crônicas são doenças que comprometem tanto as vias respiratórias superiores quanto inferiores e representam um dos maiores problemas de saúde mundial, sendo a rinite alérgica a rinopatia com maior prevalência, acometendo aproximadamente 17 milhões de pessoas no Brasil. Tais doenças afetam de maneira direta a qualidade de vida do paciente, visto que além de prejudicar o desempenho de atividades profissionais, escolares e sociais, interferem também na qualidade do sono. O presente estudo teve como objetivo identificar na literatura científica publicações referentes à manifestação de eventos cardiovasculares associadas ao uso de descongestionantes nasais. Foi realizada uma revisão da literatura na base de dados PUBMED, com as seguintes palavras-chave: “nasal decongestants AND stroke” e “nasal decongestants AND myocardial infarction”. Foram incluídos e analisados 15 estudos, nos quais foram relatadas a ocorrência de derrame cerebral ou infarto do miocárdio associado ao uso de vasoconstritores nasais. Tais eventos cardiovasculares foram observados nos pacientes, independentemente da idade e da dose administrada. Os estudos apresentam evidência científica de qualidade, enfatizando a necessidade de maior conhecimento sobre esses efeitos por parte da população.

Palavras-chaves: descongestionantes nasais; infarto do miocárdio; derrame.

ABSTRACT

Chronic Respiratory Diseases are diseases that affect both the upper and lower respiratory tract and represent one of the biggest health problems worldwide, with allergic rhinitis being the most prevalent rhinopathy, affecting approximately 17 million people in Brazil. Such diseases directly affect the patient's quality of life, since in addition to impairing the performance of professional, school, and social activities, they also interfere with sleep quality. The present study aimed to identify in the scientific literature publications referring to the manifestation of cardiovascular events associated with the use of nasal decongestants. A literature review was carried out in the PUBMED database, with the following keywords: "nasal decongestants AND stroke" and "nasal decongestants AND myocardial infarction". Fifteen studies were included and analyzed, in which the occurrence of stroke or myocardial infarction associated with the use of nasal vasoconstrictors was reported. Such cardiovascular events were observed in patients, regardless of age and dose administered. The studies present quality scientific evidence, emphasizing the need for greater population knowledge of these effects.

Keywords: nasal decongestants; nasal vasoconstrictors; stroke; myocardial infarction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Locais de ação de agonistas adrenérgicos.	18
Figura 2 – Principais efeitos mediados pelos adrenoceptores.	19
Figura 3 – Fluxograma com os resultados encontrados na pesquisa dos artigos.	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação etiológica das rinites	17
Tabela 2 – Classificação dos eventos adversos.....	20
Tabela 3 – Sistematização bibliométrica dos relatos de caso.	26

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	OBJETIVOS	15
2.1.	Geral.....	15
2.2.	Específicos.....	15
3.	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1.	Congestão nasal	16
3.2.	Descongestionantes Nasais	17
3.3.	Eventos Adversos	19
3.4.	Eventos Cardiovasculares	22
4.	MÉTODO	24
5.	RESULTADOS	25
6.	DISCUSSÃO.....	31
7.	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS.....	36

1. INTRODUÇÃO

Doenças Respiratórias Crônicas são doenças que comprometem tanto as vias inferiores quanto superiores e representam um dos maiores problemas de saúde mundial (BRASIL, 2010), sendo a rinite alérgica a rinopatia crônica mais prevalente, chegando a atingir até 25% da população mundial. No Brasil, aproximadamente 17 milhões de pessoas são acometidas pela rinite alérgica, o que representa 8,8% da população do país (T-PING *et al.*, 2019).

Por definição, rinite é qualquer inflamação da mucosa do nariz e seios paranasais, podendo ser de etiologias distintas - infecciosa, alérgica, induzida por drogas, hormonais, entre outras (T-PING *et al.*, 2019). A rinite alérgica trata-se de uma resposta inflamatória desencadeada por imunoglobulinas E (IgE) após o indivíduo ter sido exposto ao alérgeno (BRASIL, 2010) e, ainda que não esteja entre as doenças de maior gravidade, é considerada um problema de saúde pública, visto que influencia significativamente a qualidade de vida do indivíduo (IBIAPINA *et al.*, 2008).

Dentre os incômodos e desconfortos que a rinite alérgica pode ocasionar ao paciente estão os sintomas nasais e das vias aéreas, sendo os mais comuns a rinorreia aquosa, espirros, prurido e obstrução nasal (IBIAPINA *et al.*, 2008); no entanto, alguns sintomas mais sistêmicos como cefaleia, fadiga, prurido ocular, entre outros, também podem ser relatados (T-PING *et al.*, 2019). Segundo o Allergic Rhinitis and its Impact on Ashtma (ARIA), a rinite alérgica pode ser classificada em intermitente ou persistente, sendo subdividida em leve ou moderada ou grave, a depender da intensidade de seus sintomas (BRASIL, 2010).

Nas situações de congestão nasal a passagem de ar é interrompida devido ao acúmulo de muco ocasionado pela presença de edemas na mucosa nasal e dilatação dos vasos sanguíneos que inervam o nariz (BRASIL, 2016). Alguns fatores ambientais podem desencadear e/ou agravar a obstrução nasal, a exemplo de ácaros, fungos, pelos de animais, além da fumaça de cigarro e alguns compostos químicos utilizados na construção civil e na limpeza (BRASIL, 2016).

O tratamento da rinite visa a eliminação ou o alívio dos sintomas e, a depender de sua origem e gravidade, a terapia será estabelecida, podendo envolver medidas não farmacológicas que visam melhorar o fluxo de ar nas vias respiratórias através da hidratação das vias aéreas e remoção da secreção nasal. No entanto, existem casos

em que apenas a terapia não farmacológica é ineficaz no manejo clínico, sendo necessária a associação destas medidas com o tratamento farmacológico (BRASIL, 2016). Dentre as possibilidades farmacológicas existentes, estão os anti-histamínicos, os corticosteróides e os descongestionantes nasais (WHALEN; RICHARD; PANAVELIL, 2016).

Os fármacos anti-histamínicos são bloqueadores dos receptores H_1 e podem ser classificados entre aqueles de primeira ou de segunda geração, diferenciando-se por sua especificidade em se ligar a receptores específicos. Os fármacos anti-histamínicos de segunda geração são específicos para receptores periféricos H_1 , e por consequência, causam menos efeitos colaterais do que os de primeira geração. Além de serem utilizados em condições alérgicas, são usados também como indutores do sono e na prevenção de enjoos e náuseas relacionados a doença do movimento (WHALEN; RICHARD; PANAVELIL, 2016).

Os corticosteróides possuem diversas indicações terapêuticas e podem ser usados na asma, artrite reumatóide, no tratamento de alergias e alívio de sintomas inflamatórios, bem como no tratamento de reposição em casos de insuficiência suprarrenal (WHALEN; RICHARD; PANAVELIL, 2016). Por meio da inibição da liberação de citocinas, os corticosteróides diminuem a resposta inflamatória celular e, conseqüentemente, a produção de muco. Seu uso requer cuidado, visto que a retirada súbita pode ocasionar insuficiência suprarrenal aguda no paciente, o que pode vir a ser fatal (KAKLI; RILEY, 2016).

Os descongestionantes nasais são fármacos vasoconstritores agonistas que através de sua ação na musculatura lisa, reduzem o edema e a obstrução nasal, causando assim alívio dos sintomas da congestão nasal (WHALEN; RICHARD; PANAVELIL, 2016). São classificados em três grupos químicos: as catecolaminas, as aminas não catecólicas e os derivados imidazólicos. Por proporcionarem alívio rápido dos sintomas, seu uso abusivo é bastante comum (MORAES; PILOTO, 2015), o que leva a crer que os pacientes que praticam o uso abusivo de tal classe desconsideram os efeitos adversos (LUCIA, 2014). Devido aos estímulos nos receptores α_2 adrenérgicos, os derivados imidazólicos podem causar tanto efeitos adversos locais quanto sistêmicos, como é o caso da hipertensão e tremores, além de vasoconstrição local. Com relação aos fármacos derivados das catecolaminas, podem ter seu uso contraindicado em situações de hipertensão e diabetes mellitus, além de

hipotireoidismo e hiperplasia prostática, devido ao risco de efeito vasoconstritor nas demais partes do corpo (ZAFFANI *et al.*, 2007).

Por se tratar de uma classe de medicamentos de venda livre, os descongestionantes nasais possuem fácil acessibilidade e a falsa noção de que são isentos de eventos adversos, podendo levar ao uso indiscriminado de tais fármacos (BALBANI; DUARTE; MONTOVANI, 2004). Os descongestionantes ocupavam a segunda posição entre as classes de medicamentos de venda livre mais procurados na prática de automedicação no Brasil (ZAFFANI *et al.*, 2007), tendo sido o Neosoro® o medicamento mais vendido no país em 2015, de acordo com uma pesquisa realizada pela IMS Health (O GLOBO, 2016).

Assim, o presente estudo objetiva revisar a literatura científica sobre o uso irracional de descongestionantes nasais e os possíveis riscos cardiovasculares associados à esta prática.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

- Identificar na literatura científica publicações referentes à manifestação de eventos cardiovasculares associadas ao uso de descongestionantes nasais.

2.2. Específicos

- Sistematizar as publicações científicas relacionadas à manifestação de eventos cardiovasculares associados ao uso de descongestionantes nasais.
- Identificar os descongestionantes nasais associados a eventos cardiovasculares.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Congestão nasal

O nariz é uma estrutura majoritariamente cartilaginosa cujas funções vão além da respiração e olfato, sendo ele responsável também por filtrar e eliminar partículas estranhas que podem vir junto com o ar inalado. É dividido em duas cavidades totalmente cobertas por uma mucosa altamente vascularizada e é esse fluxo sanguíneo que confere o aquecimento e a umidificação do ar inalado. A vascularização nasal se dá por meio de artérias, capilares e vasos de alta capacitância cujo preenchimento irá determinar a espessura da mucosa; quando expostos à agentes alérgenos ou infecciosos, esses vasos sofrem dilatação, ocasionando uma diminuição no volume da cavidade nasal e, conseqüentemente, congestão nasal devido ao inchaço e espessamento da mucosa (CORBOZ *et al.*, 2008).

Os distúrbios inflamatórios do nariz e seios paranasais são o grupo de doenças com maior índice de prevalência na população (DE MELLO *et al.*, 2013), chegando a representar um dos maiores problemas de saúde mundial (BRASIL, 2010). Dentre as doenças respiratórias crônicas, a rinite alérgica é a que mais acomete a população, atingindo aproximadamente 8,8% da população brasileira (T-PING *et al.*, 2019), tendo como período de maior incidência a primavera e o outono (MEGIER, 2017). Estudos realizados em Portugal apontam que mais de 25% da população relata queixas de rinite (BRANCO-FERREIRA *et al.*, 2008).

Embora a rinite apresente diversas causas etiológicas conforme expresso na Tabela 1, a rinite alérgica é que a apresenta maior prevalência e cujo índice vem aumentando nas últimas décadas. Seu mecanismo fisiopatológico é elucidado quando indivíduos geneticamente predispostos são expostos à alérgenos específicos; a partir daí, as IgE presentes na superfície de mastócitos e basófilos liberam mediadores químicos como a histamina, prostaglandinas e leucotrienos, o que resulta em uma resposta que pode ser imediata ou tardia (T-PING *et al.*, 2019).

Tabela 1 – Classificação etiológica das rinites

Tipos de rinite	Causas etiológicas
1. Infeciosa	Viral Bacteriana Outros agentes
2. Alérgica	Alérgenos ambientais
3. Ocupacional	Alérgenos específicos do ambiente de trabalho
4. Induzida por droga	Aspirina Vasocostritores tópicos nasais Outros
5. Hormonal	Puberdade, gestação, menstruação
6. Outras	Rinite eosinofílica não-alérgica Irritantes Alimentos Atrófica Refluxo gastro-esofágico
7. Idiopática	–

Fonte: T-Ping *et al.* (2019)

Dentre os sintomas que podem aparecer tem-se a rinorreia, a congestão nasal, prurido nasofaríngeo, espirros, entre outros (MEGIER, 2017). A congestão nasal é o sintoma mais referido entre os pacientes acometidos pela rinite, e está relacionada à formação de edemas na mucosa nasal (BRANCO-FERREIRA *et al.*, 2008). Pacientes relatam, por vezes, alternância da congestão entre as fossas nasais e o sintoma pode exacerbar-se em posição de decúbito. O acúmulo de secreção na cavidade nasal pode vir a ser um fator predisponente para a rinosinusite (BRANCO-FERREIRA *et al.*, 2008). Além disso, a congestão nasal afeta de maneira direta a qualidade de vida do paciente acometido (FREITAS, 2014), visto que prejudica o desempenho de atividades profissionais, escolares e sociais, além de interferir também na qualidade do sono (BRANCO-FERREIRA *et al.*, 2008) e por este motivo, é considerada um dos principais motivos na busca por atendimento médico em pacientes acometidos por doenças respiratórias (FREITAS, 2014).

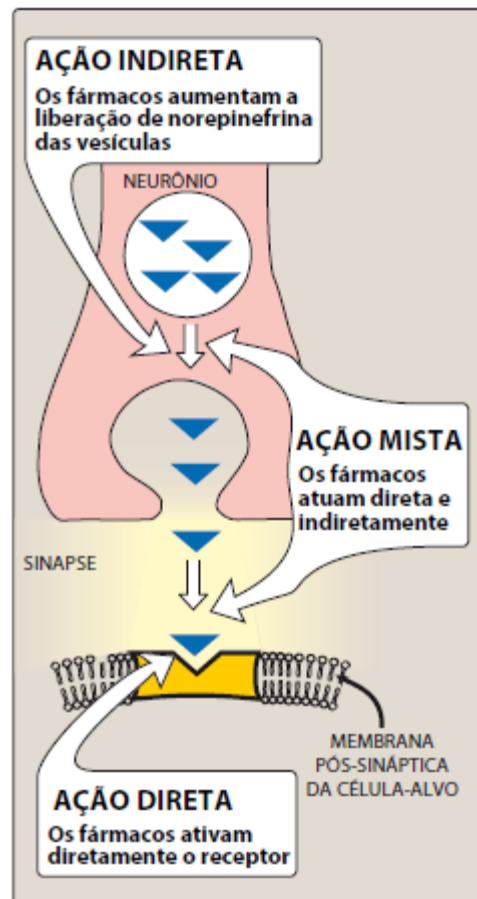
3.2. Descongestionantes Nasais

Considerados os medicamentos mais indicados em casos de obstrução nasal, os descongestionantes nasais são fármacos simpaticomiméticos com atuação direta nos vasos de capacitância das conchas nasais (DE MELLO *et al.*, 2013), fazendo

assim com que a passagem de ar pelas narinas torne-se mais fácil (RODRIGUES *et al.*, 2017). No Brasil, pertencem à classe de medicamentos mais utilizados na prática da automedicação (ZAFFANI *et al.*, 2007).

As catecolaminas endógenas dopamina, epinefrina e norepinefrina são neurotransmissores que atuam modulando funções fisiológicas e vitais por intermédio dos receptores adrenérgicos, também conhecidos por adrenoceptores. As funções fisiológicas consistem em sintetizar, armazenar, liberar e recaptar norepinefrina e epinefrina; já as funções vitais vão desde a degradação de gordura e liberação de insulina, como também a força de contração e frequência cardíaca, vasoconstrição e vasodilatação. Estes neurotransmissores são mediadores do mecanismo dos fármacos adrenérgicos, que podem ser de ação direta, indireta ou mista (Figura 1). Os adrenoceptores α e β , por sua vez, dividem-se em cinco grupos, sendo α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , a depender da maneira como cada um responde aos estímulos de agonistas adrenérgicos (WHALEN; RICHARD; PANAVELIL, 2016). A Figura 2 resume os principais efeitos mediados pelos receptores adrenérgicos.

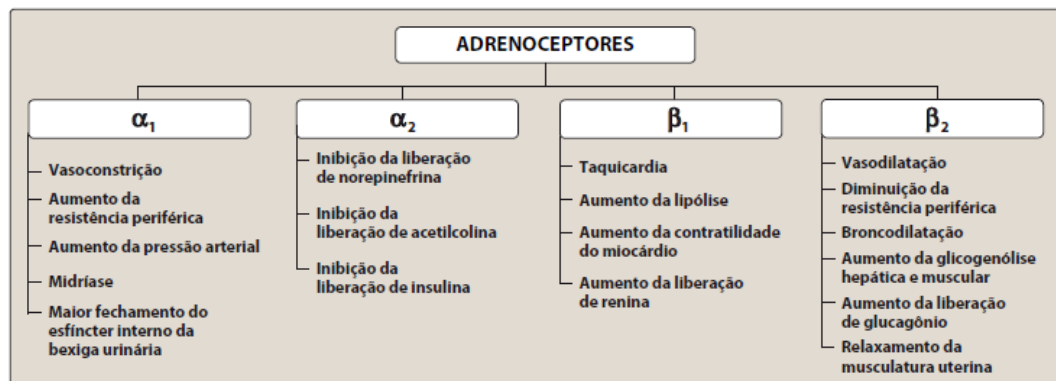
Figura 1 – Locais de ação de agonistas adrenérgicos.



Fonte: Whalen, Finkel, Panavelil.

Alguns autores classificam-nos em duas classes farmacológicas – os imidazólicos e as aminas simpaticomiméticas (LAGUE; ROITHMANN; AUGUSTO, 2013); no entanto, os descongestionantes também podem ser divididos considerando três grupamentos químicos: os derivados imidazólicos, as catecolaminas e as aminas não catecólicas (FREITAS, 2014).

Figura 2 – Principais efeitos mediados pelos adrenoceptores.



Fonte: Whalen, Finkel, Panavelil.

De acordo com Mello Júnior (2013), podem ser de uso oral – como a pseudoefedrina e a fenilefrina – ou tópico intranasal, como é o caso da fenilefrina, nafazolina e oximetazolina. A principal indicação clínica no uso destes fármacos é a congestão nasal proveniente de rinite, sinusite, resfriado e alergias do trato respiratório superior – sintomas que trazem redução de qualidade de vida para o paciente. Por proporcionar alívio quase que imediato, os descongestionantes nasais vêm sendo cada vez mais utilizados de maneira abusiva (FREITAS, 2014). Possuem rápido início de ação e seu uso é limitado à um período entre 3 e 5 dias (FERNANDES, 2017). São medicamentos contraindicados em pacientes portadores de comorbidades como hipertensão arterial e diabetes mellitus, bem como em situações de hipotireoidismo e hiperplasia prostática (LAGUE; ROITHMANN; AUGUSTO, 2013).

3.3. Eventos Adversos

Por evento adverso entende-se qualquer complicação não intencional resultante do manejo de saúde; dentre eles, tem-se os eventos adversos relacionados à medicamentos (EAM) que abrangem qualquer desfecho desfavorável ao paciente, podendo este ser resultado do uso adequado ou inadequado de uma intervenção farmacoterapêutica, ou até mesmo pela falta de acesso ao tratamento necessário

(SANTOS, 2018). Podem ser classificados quanto à causalidade, seriedade, previsibilidade, frequência e gravidade, como apresentado na Tabela 2 (MARODIN; GOLDIM, 2009).

Tabela 2 – Classificação dos eventos adversos.

EVENTOS ADVERSOS					
Antes			Depois		
Previsibilidade	Frequência	Gravidade / Severidade	Causalidade		Seriedade
Previsíveis Já relatados em outros estudos	Muito raro < 0,01%	Leve Curta duração	OMS	NARANJO	Não sério
	Raro ≥ 0,01% e < 0,1%	Não requer suspensão do medicamento, nem tratamento específico	Definida	Definida	Sério
Imprevisíveis Desconhecidos (Incerteza)	Incomum ≥ 0,1% e < 1%	Sem provocar ou prolongar hospitalização	Provável	Provável	Prolongamento da hospitalização
	Comum ≥ 1% e < 10%	Moderada Modificação terapêutica Sem necessidade de suspensão do medicamento	Possível	Possível	Hospitalização
	Muito comum ≥ 10%	Pode provocar ou prolongar hospitalização	Improvável	} DUVIDOSA	Morte
	Não quant. Chance	Requer tratamento específico	Condicional		Outro
		Grave Potencialmente fatal	Não classificável		
	Hospitalização ou prolongamento da mesma	Classificável			
	Retirada do medicamento				
	Tratamento específico				
	Letal Contribuem para morte				

Fonte: Marodin e Goldim (2009).

Além do aumento na morbimortalidade que ocasionam nos pacientes hospitalizados, os EAMs geram impactos negativos no âmbito clínico e econômico, devido ao fato de que podem gerar um aumento no tempo de internação e conseqüentemente, gastos com a saúde pública que poderiam ser evitados; além disso, há o comprometimento com a saúde do paciente. Alguns fatores podem contribuir para o aparecimento de EAMs, como fatores relacionados ao paciente e/ou ao próprio fármaco, além da falta de informação sobre o tratamento, prescrição de farmacoterapia desnecessária e até mesmo a não adesão ao tratamento (DE SOUSA *et al.*, 2018).

Dentre os efeitos que o uso dos descongestionantes pode causar, tem-se a lesão da mucosa nasal e a rinite medicamentosa, além de alguns mais raros como o aumento da pressão arterial, agitação, insônia e complicações no quadro de glaucoma (CAVALCANTE; SILVA; OLIVEIRA, 2018). Embora os EAMs causados pelo uso a

longo prazo de descongestionantes nasais ainda não sejam totalmente conhecidos, a rinite medicamentosa é apontada como um dos efeitos mais predominantes (RODRIGUES *et al.*, 2017), sendo ocasionada pela vasodilatação secundária decorrente de uma menor resposta da mucosa ao fármaco – efeito rebote (FERNANDES, 2017). Além disso, alteração na motilidade ciliar também pode ser observada decorrente desse uso prolongado, o que pode interferir na defesa imunológica do nariz. Reações adversas como arritmias cardíacas, taquicardia, cefaleia, insônia, tremores e retenção urinária também devem ser considerados (ZAFFANI *et al.*, 2007).

Em uma análise retrospectiva da ocorrência de intoxicações decorrente do uso de gotas otológicas, medicamentos tópicos nasais e orofaríngeos, o grupo de fármacos tópicos nasais foi responsável por 92% das ocorrências, sendo 82,5% intoxicações propriamente ditas. Isso pode ser associado ao fato da facilidade na aquisição de tais medicamentos, além de corroborar dados da literatura acerca da alta toxicidade destes fármacos, principalmente em pacientes com problemas neurológicos, cardiovasculares e doenças renais (BALBANI; DUARTE; MONTOVANI, 2004).

Um estudo avaliou a exposição aguda de derivados imidazólicos em crianças com idade inferior a 15 anos. Foi observado que pacientes que fizeram uso desta classe de medicamentos, principalmente da nafazolina e em crianças com menos de três anos de idade, tiveram maiores riscos de apresentar alguma manifestação clínica que indicasse intoxicação, destacando-se depressões neurológicas, cardiovascular e respiratórias. Desde quando foi introduzida no mercado farmacêutico, o fármaco vem sendo amplamente utilizado, e relatos de casos alertam sobre os riscos do seu uso, independente da via de administração (BUCARETCHI; DRAGOSAVAC; VIEIRA, 2003). Tais reações são resultado do estímulo alfa-adrenérgico ocasionado por tais vasoconstritores (BALBANI, 2004). O grupo dos derivados imidazólicos é representado por fármacos como a nafazolina e a xilometazolina e aparentemente, tem mais predisposição a apresentarem efeitos como a congestão nasal de rebote (LAGUE; ROITHMANN; AUGUSTO, 2013).

Por sua vez, as catecolaminas simulam a vasoconstrição através da estimulação de receptores adrenérgicos, podendo resultar em um aumento considerável na pressão arterial, sendo este efeito observado tanto quando o fármaco

é administrado por via oral quanto por via tópica diretamente na mucosa nasal (LACCOURREYE *et al.*, 2015). Essa alteração pressórica pode ocasionar uma hipertensão secundária e redução da eficácia dos anti-hipertensivos. Além disso, quadros de depressão neurológica e respiratória, acidente vascular encefálico hemorrágico e síndrome do balonamento apical são descritos na literatura como eventos induzidos pelo uso de descongestionantes nasais (CASTRO; MELLO; FERNANDES, 2016).

Descongestionantes nasais de uso tópico podem ser comercializados sem prescrição médica, com exceção daqueles que possuem algum vasoconstritor em sua composição; já nos de uso oral, apenas a fenilefrina está isenta de prescrição (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2003). Apesar de ser um medicamento de venda livre, é importante que no momento da dispensação sejam passadas informações ao paciente a respeito do tempo de uso, posologia e eventos adversos provenientes do seu uso (CASTRO; MELLO; FERNANDES, 2016).

3.4. Eventos Cardiovasculares

Por encontrarem-se amplamente disponíveis no mercado e serem considerados por muitos consumidores como inofensivos, os vasoconstritores utilizados como descongestionantes nasais estão entre os medicamentos de venda livre mais utilizados; este fato pode acabar contribuindo para o abuso de tais drogas (COSTANTINO *et al.*, 2007). Publicações na literatura apontam relação de causa e efeito entre o uso de fármacos simpatomiméticos e o acontecimento de AVC isquêmico e hemorrágico (TARK *et al.*, 2014).

Tais eventos cardiovasculares, apesar de raros, devem ser levados em consideração. Em 2007, Constantino descreveu o caso de um paciente com 46 anos de idade previamente saudável, exceto por uma rinite crônica tratada com nafazolina de uso tópico nasal; deu entrada na emergência com disartria e parestesia no membro esquerdo. A ressonância magnética mostrou uma pequena área de infarto na região frontal subcortical direita e o rastreamento de fatores de risco não apresentou resultados consistentes. Devido ao rápido aumento na pressão arterial ou vasoespasmo que podem ser ocasionados por seu uso, a nafazolina foi considerada como precursora do problema.

Diversos efeitos adversos decorrentes do uso de catecolaminas foram relatados, como taquicardia e atordoamento miocárdico (DUCROCQ *et al.*, 2012). Um estudo realizado em 2003, na França, analisou os eventos adversos relacionados ao uso de descongestionantes nasais vasoconstritores, onde foi possível observar a ocorrência de casos de hipertensão, AVC e convulsão após a administração oral de medicamentos contendo pseudoefedrina (OLIVIER; DUGUÉ; MONTASTRUC, 2003).

Foi relatado o caso de um outro paciente, este com 32 anos de idade, também saudável e em tratamento de congestão nasal e rinorreia com medicamento contendo pseudoefedrina. Neste caso, foi ressaltado o perigo da droga mesmo quando utilizada em pessoas saudáveis, já que os achados da ressonância magnética foram consistentes com infarto agudo do miocárdio provocado por vasoespasmos de efeitos adrenérgicos da medicação (MANINI; KABRHEL; THOMSEN, 2005). Em 2006, foi relatado por Biyik o caso de um paciente de 16 anos de idade diagnosticado com infarto agudo do miocárdio – baseado em alterações no eletrocardiograma e ecocardiograma, além de alterações enzimáticas – sendo a pseudoefedrina apontada como principal causa do vasoespasmos (BIYIK; ERGENE, 2006).

Outros relatos foram encontrados na literatura, porém em 2013, Fidan chamou a atenção com o caso de um paciente de 15 anos com dores severas no peito e eletrocardiograma apresentando alterações. Foi o primeiro caso na literatura onde os efeitos tóxicos cardíacos da pseudoefedrina foram confirmados através da concentração sérica da droga (FIDAN *et al.*, 2015). Na França, casos de infarto do miocárdio e AVC associados ao uso de descongestionantes nasais registrados entre 1985 e 2019 no French Pharmacovigilance Database foram revisados e os resultados encontrados apontaram a pseudoefedrina como droga “suspeita” mais frequente tanto nos casos de infarto do miocárdio (66,7%) quanto de AVC (51,9%). Em ambos os casos, seu uso foi considerado desnecessário em 62% e 44,2%, respectivamente (LAFURIE *et al.*, 2020).

Em 2008, Corboz apresentou um protocolo de desenvolvimento de um agonista α_2 -adrenérgico que proporcione descongestão nasal com maior perfil de segurança quando comparado com descongestionantes simpatomiméticos não-seletivos, o que pode ser um avanço no tratamento da congestão nasal.

4. MÉTODO

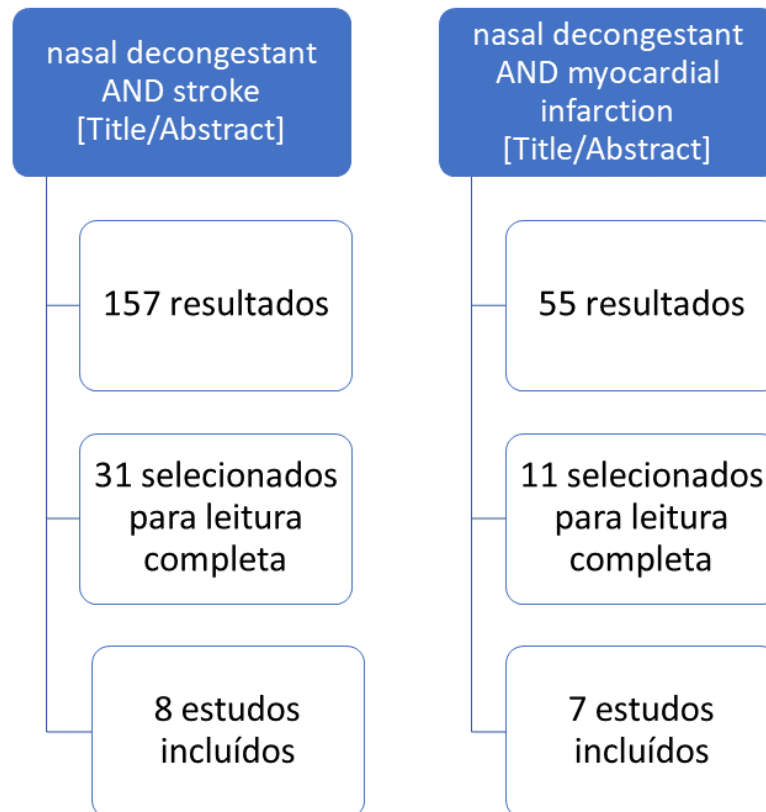
Foi realizada uma revisão da literatura utilizando como base de dados o PUBMED, entre janeiro e março de 2021. Para localização dos estudos foram utilizados os descritores “nasal decongestants AND stroke” e “nasal decongestants AND myocardial infarction”. Não houve restrição de idiomas e optou-se por aplicar filtros considerando determinados desenhos de estudo; desta forma, foram selecionados estudos do tipo relato de caso, ensaios clínicos, caso-controle e revisão de literatura publicados nos últimos vinte anos.

Foram incluídos na pesquisa estudos relacionando o uso de descongestionantes nasais com a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares. Os critérios para exclusão foram artigos duplicados, estudos realizados fora do período estabelecido e estudos realizados em animais. Artigos cujo acesso à íntegra não foi possível também foram excluídos da pesquisa.

5. RESULTADOS

No total, 212 artigos foram encontrados, destes, 15 foram incluídos na presente revisão (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma com os resultados encontrados na pesquisa dos artigos.



Fonte: Autora (2021).

Dentre os artigos encontrados, 42 foram selecionados para leitura completa do estudo, sendo que 27 foram excluídos por se tratar de duplicatas, investigar temas diferentes ou não atender aos critérios de inclusão. Além disso, artigos aos quais não foi possível o acesso ao estudo na íntegra também não foram incluídos.

Os artigos incluídos na amostra final foram publicados entre os anos 2000 e 2020, sendo dez na década atual. Com relação ao tipo do estudo, treze eram relatos de caso, um estudo retrospectivo e uma revisão de casos relatados na literatura. A Tabela 3 sistematiza os relatos de caso encontrados na literatura; os demais estudos serão apresentados ao longo da discussão. Dos seis casos que relataram ocorrência de derrame cerebral relacionado ao uso de vasoconstritores nasais, dois foram administrados por via oral e quatro por via nasal; já entre os casos associando infarto do miocárdio, apenas um foi administrado por via nasal.

Tabela 3 – Sistematização bibliométrica dos relatos de caso.

Autor	Sexo/ Idade	Fármaco/ Dose	Tempo de uso	Evento	Queixa principal	Achados clínicos	Conclusão
Bharatula et al., 2011	M/ (-)	600-1500 mg pseudoefedrina	-	AVC hemorrágico	220/140 mmHg	Hemorragia subaguda dos gânglios da base, aneurisma.	Pseudoefedrina está associada a elevação da PA e crises hipertensivas, porém não há evidências concretas da sua relação com AVC.
Constantino et al., 2007	M/ 46 anos	20 aplicações nasais/dia nafazolina	Anos (não específica)	AVC isquêmico	Disartria, dormência no braço esquerdo.	Sem fatores de risco para eventos cerebrovasculares.	Abuso de nafazolina tópica como principal fator desencadeante da isquemia cerebral.
Leupold et al., 2011	M/ 34 anos	5 aplicações/dia xilometazolina	10 anos	AVC	PA 145/85 mmHg; paralisia no nervo abducente esquerdo, disartria grave.	Exame físico normal; sem fatores de risco para eventos cerebrovasculares.	Descongestionantes nasais contendo derivados imidazolinícos são considerados importante fator de risco de infarto em jovens adultos.
Liguori et al., 2014	M/ 36 anos	0,125g/100 mL nafazolina + 0,5g/100 mL efedrina	2 semanas	AVC bilateral	Cefaléia, sonolência, visão turva.	TC craniana normal; ECO normal	Diagnóstico de AVC relacionado ao uso de spray nasal de efedrina e nafazolina.

Autor	Sexo/ Idade	Fármaco/ Dose	Tempo de uso	Evento	Queixa principal	Achados clínicos	Conclusão
Tark et al., 2014	F/ 59 anos	Fenilefrina	4 dias	Hemorragia intracerebral	Cefaléia; PA 149/69 mmHg; hemiparesia do lado direito, afasia e desvio de olhar para a esquerda.	Hemorragia intracerebral hemorrágica hemisférica esquerdo com extensão intraventricular e subaracnóide; exames laboratoriais normais.	Fenilefrina foi determinada como etiologia mais provável para sua hemorragia cerebral, levando em consideração o tempo entre a ingestão e o início dos sintomas.
Zavala et al., 2004	M/ 44 anos	Nafazolina (spray nasal)	5 dias	Hemorragia intracerebral	Cefaléia e dormência no braço esquerdo; PA 190/120 mmHg; hemiparesia esquerda	Exames normais; sem fatores de risco; TC craniana indicou hemorragia cerebral.	Por se tratar de uma droga simpatomimética, como a fenilpropanolamina, pode apresentar as mesmas reações adversas como hipertensão arterial e AVC.

Autor	Sexo/ Idade	Fármaco/ Dose	Tempo de uso	Evento	Queixa principal	Achados clínicos	Conclusão
Akay et al., 2008	M/ 45 anos	60 mg pseudoefedrina + 4 mg clorfeniramina + 500 mg paracetamol	30 min	Infarto do miocárdio	Dor no peito irradiando para as costas; hipoestesia no braço esquerdo; PA 89/59 mmHg.	Exames físicos e laboratoriais normais; ECG indicou elevação no segmento ST.	Ausência de artérias coronarianas ateroscleróticas sugere que os efeitos adrenérgicos da pseudoefedrina seja a principal etiologia do quadro clínico.
Celik et al., 2009	M/ 33 anos	60 mg pseudoefedrina + 4 mg clorfeniramina + 500 mg paracetamol	3h	Infarto do miocárdio	Dor no peito.	Artérias coronárias normais; supradesnivelame nto de ST; elevação da troponina cardíaca.	Vasoespasmo coronário possivelmente causado pelo mecanismo de estimulação alfa-adrenérgica pela pseudoefedrina.
Constantine et al., 2017	M/ 29 anos	Fenilefrina 400 mg (IV)	1 min.	Infarto do miocárdio	Dispneico, hipoxêmico; PA 234/151 mmHg.	ECG indicou infarto do miocárdio com elevação ST; fração de ejeção reduzida.	Houve intervenção farmacológica com piora de EAM.

Autor	Sexo/ Idade	Fármaco/ Dose	Tempo de uso	Evento	Queixa principal	Achados clínicos	Conclusão
Fidan et al., 2013	M/15 anos	60 mg pseudoefedrina 2x/dia	3 dias	Infarto do miocárdio	Dor no peito.	Sinais vitais normais; PA 122/75 mmHg; ECG mostrou elevação ST; exames laboratoriais normais.	Relação causal entre o consumo de pseudoefedrina e o início dos sintomas, confirmada pela concentração sérica da droga.
Manini et al., 2005	M/ 32 anos	30 mg pseudoefedrina + 500 mg paracetamol	45 min	Infarto do miocárdio	Dor no peito, falta de ar, sudorese.	PA 155/97 mmHg; exame físico normal; ECG indicou elevação ST; ausência de doença arterial coronariana.	Associação temporal entre a ingestão de pseudoefedrina e o IAM sugere relação causal.
Meoli et al., 2007	F/ 63 anos	Pseudoefedrina diariamente	-	Infarto do miocárdio	Dispnéia, palpitação.	Exame físico indicava taquicardia; ECG mostrou fibrilação atrial com anormalidades ST inespecíficas.	Houve intervenção farmacológica com piora de EAM.

Autor	Sexo/ Idade	Fármaco/ Dose	Tempo de uso	Evento	Queixa principal	Achados clínicos	Conclusão
Rajpal et al., 2014	F/ 64 anos	Oximetazolina (spray nasal)	1 min.	Infarto do miocárdio	Dor no peito com irradiação para o braço esquerdo; náusea e vômito.	Histórico DM e hipertensão; PA 194/82 mmHg; exames físicos e laboratoriais normais; artérias coronárias normais.	Vasoconstritor tópico nasal com potencial risco de efeito adverso, cujo uso é amplo e há poucos relatos sobre os efeitos colaterais.

Fonte: Autora (2021).

6. DISCUSSÃO

A ocorrência de AVC em adultos jovens é bastante incomum, representando entre 10 e 15% de todos os casos do evento (SMAJLOVIĆ, 2015). Foi realizado um estudo retrospectivo onde dados do Banco Francês de Farmacovigilância foram avaliados, identificando a pseudoefedrina (via oral) e a oximetazolina (uso tópico) como os descongestionantes nasais mais associados à acidente vascular cerebral (OLIVIER, 2003). A pseudoefedrina é associada a elevação da PA e crises hipertensivas, e a hemorragia intracerebral relacionada ao seu uso vem sendo relatada (BHARATULA; NEW, 2011), e apesar de raros, esses eventos são potencialmente graves e precisam ser considerados (OLIVIER, 2003).

Essa relação também foi observada por Cantu, que enfatizou que as alterações angiográficas observadas nos pacientes estudados apresentaram semelhanças às relatadas na literatura relacionando o uso de fenilpropanolamina com eventos adversos cardiovasculares (CANTU *et al.*, 2003). É importante o conhecimento a respeito dos danos cerebrovasculares que podem ser apresentados decorrentes do uso do fármaco, já que a pseudoefedrina vem sendo bastante utilizada desde que a FPA teve sua comercialização proibida em vários países; no Brasil, essa proibição foi preventiva já que não houve registros de casos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2000).

O caso de um paciente de meia idade, sexo masculino, sem antecedentes de insuficiência renal ou hipertensão foi relatado por Bharatula (2011). Segundo ele, o paciente apresentou-se ao serviço de emergência com PA 220/140 mmHg e hiperglicêmico, com sinais aparentes de disartria e hemiparesia esquerda; angiografia por ressonância magnética do cérebro indicou hemorragia cerebral subaguda. O paciente relatou ter ingerido em torno de 600 – 1500 mg de pseudoefedrina. O algoritmo de Naranjo indicou uma possível resposta adversa à droga, resultando em um AVC hemorrágico incapacitante.

O mecanismo de ação de drogas simpatomiméticas como a fenilefrina e a pseudoefedrina é por meio da ativação de receptores α -adrenérgicos presentes nos vasos sanguíneos da mucosa nasal; essa ativação pode ser por meio da ligação do agente simpatomimético diretamente no local ou através da liberação de norepinefrina, produzindo assim a vasoconstrição (ECCLES, 2007). Estudos

encontrados na literatura associam eventos cerebrovasculares, como derrame, ao uso de drogas simpatomiméticas de venda livre, como a fenilefrina e a pseudoefedrina (CANTU, 2003).

O relato descrito por Tark (2014), traz um caso em que a fenilefrina foi determinada como etiologia mais provável para a hemorragia intracerebral apresentada pela paciente, levando em consideração o tempo entre a ingestão do medicamento e o início dos sintomas.

Por serem encontrados amplamente disponíveis sem prescrição, os descongestionantes nasais contendo derivados imidazolínicos são um importante fator de risco de infartos isquêmicos em adultos jovens, provavelmente por sua ação vasoconstritora mediada pelos receptores α – mecanismo que proporciona a redução do edema na mucosa nasal (Corboz, 2008). Na verdade, a vasoconstrição cerebral é associada de maneira frequente como um possível mecanismo desencadeante de infarto cerebral associado à droga (TARK, 2014). Zavala *et al.* defendem que, por se tratar de uma droga simpatomimética, como a fenilpropanolamina, apresente as mesmas reações adversas, como hipertensão e AVC (ZAVALA *et al.*, 2004). Na literatura, foi encontrado o caso de um paciente adulto diagnosticado com infarto agudo isquêmico, cujo relato apontou uso diário de descongestionante contendo xilometazolina ao longo de 10 anos (LEUPOLD; WARTENBERG, 2011).

A associação entre a ocorrência de AVC bilateral e a vasoconstrição cerebral decorrente de estímulos no SNC iniciado pelo uso de nafazolina foi observada por Liguori *et al.* Eles descreveram o caso de um paciente que relatou tratamento com spray nasal a base de nafazolina durante 2 semanas e os autores relacionaram o evento adverso como resultado de um vasoespasmo prolongado (LIGUORI *et al.*, 2015).

Paciente com 46 anos, sexo masculino, procurou serviço de emergência com disartria e parestesia no membro esquerdo. Não foram encontrados fatores de risco para eventos cerebrovasculares e o paciente relatou que fazia uso de spray nasal à base de nafazolina – 20 aplicações nasais/dia ao longo de anos; os autores acreditam que esse tenha sido o fator desencadeante de isquemia cerebral no paciente e ressaltam a importância do conhecimento de tais efeitos colaterais (CONSTANTINO, 2007).

Drogas simpatomiméticas são comumente utilizadas sem recomendação médica, no entanto, doses usuais da terapia podem induzir efeitos adversos como infarto agudo do miocárdio, AVC e aumento do risco de morte súbita (MANINI, 2005). Devido a isso, o número de casos de pacientes na emergência com sintomas cardíacos após a ingestão de tais medicamentos vem aumentando (AKAY; OZDEMIR, 2008). Um caso relatado por Manini et al. (2005) apontou uma relação causal entre o tempo de ingestão de pseudoefedrina com o início de sintomas de IAM em paciente sem antecedentes de risco; exames relataram ausência de doença coronariana e o ECG indicou elevação ST, corroborando assim com a hipótese de que o IAM foi causado por vasoespasma resultante dos efeitos adrenérgicos da medicação.

Um caso semelhante foi descrito anos depois na literatura, quando um adolescente de 15 anos apresentou alteração no segmento ST à ECG e foi diagnosticado com IAM; no entanto, foi confirmada a relação causal por meio da concentração sérica da pseudoefedrina. Os autores associaram o mecanismo do infarto a um provável vasoespasma excessivo (FIDAN, 2013).

Outros dois casos são descritos na literatura, sugerindo IAM como evento adverso decorrente do uso de drogas simpatomiméticas, porém em ambos houve interação farmacológica com piora do quadro: apesar da administração de β -bloqueadores ser crucial na reversão dos efeitos em artérias coronárias decorrentes do uso de derivados de efedrina (AKAY, 2008), o uso de metropolol, administrado para controlar a fibrilação atrial, potencializou o risco de vasoespasma ocasionado pela pseudoefedrina, resultando em vasoconstrição do músculo liso (MEOLI; GOLDSWEIG; MALM, 2017).

Por outro lado, Constantine *et al.* relataram um caso em que uma potencialização de efeitos adversos foi observada após administração de doses usuais de derivados da efedrina – o paciente tinha feito uso de pseudoefedrina e ao dar entrada na emergência para tratar priapismo recorrente, recebeu aplicação intracavernosa de fenilefrina (CONSTANTINE; GOPALSAMI; HELLAND, 2017).

Vasoespasma coronário possivelmente causado pela estimulação α -adrenérgica por pseudoefedrina foi demonstrado por Celik *et al.*; apesar das artérias coronárias estarem normais, o paciente apresentou alterações na troponina cardíaca e supradesnivelamento de ST (CELIK, 2009). A pseudoefedrina é um fármaco cuja

atividade pode ser α e β -adrenérgica; por estimular ambos os receptores, aumenta disponibilidade de catecolaminas endógenas nos tecidos (MANINI, 2005). Achados como elevações no segmento ST demonstradas em ECG e ausência de artérias coronarianas ateroscleróticas em paciente com IAM, 30 minutos depois de utilizar medicamento contendo pseudoefedrina, sugerem que os efeitos adrenérgicos do fármaco seja a principal etiologia do quadro clínico (AKAY, 2008).

Apesar de não ter sido encontrado registro na literatura que associem angina ou infarto do miocárdio com derivados imidazolínicos, em especial a oximetazolina, trata-se de um α -adrenérgico com potencial de causar hipertensão e vasoconstrição sistêmica, o que pode prejudicar o abastecimento de oxigênio no miocárdio, desencadeando angina ou IAM. Rajpal et al. (2014) explanaram um caso de IAM 1 minuto após aplicação nasal de oximetazolina; apesar da existência de fatores de risco na paciente, destacam a importância da conscientização sobre os efeitos colaterais desta classe de descongestionantes nasais, já que os relatos existentes na literatura são poucos e seu uso é amplo (RAJPAL; MORRIS; AKKUS, 2014).

7. CONCLUSÃO

Considerados medicamentos seguros e por isso, utilizados amplamente na prática da automedicação, os descongestionantes nasais de uso tópico e oral apresentam relação com os eventos adversos cardiovasculares e neurológicos. Foi observado que os eventos cardiovasculares podem acontecer independente da forma farmacêutica administrada, do tempo de uso do medicamento, idade do paciente e predisposição genética para tais eventos.

A pseudoefedrina foi o fármaco mais relatado dentre os casos que observaram relação de causa e efeito entre os descongestionantes nasais e AVC, enquanto a nafazolina foi mais associada ao acontecimento de infarto agudo do miocárdio. Os estudos apresentam evidência científica de qualidade, e enfatizam a necessidade de maior conhecimento acerca desses efeitos por parte da população, enquanto profissionais de saúde e/ou consumidores, visto que podem ser efeitos graves.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. **29/05/2003.**, [s. l.], n. D, p. 7, 2003. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3136242/RDC_133_2016_.pdf/4f8401f3-b081-4b3e-ad38-bbf37d44f16f. Acesso em: 03 fev. 2021

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC nº 96, de 8 de novembro de 2000. **08/11/2000.** Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/res0096_08_11_2000.html. Acesso em: 13 março 2021.

AKAY, Serhat; OZDEMIR, Metahan. Acute coronary syndrome presenting after pseudoephedrine use and regression with beta-blocker therapy. **Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 24, n. 11, p. 86–88, 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(08\)70200-9](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(08)70200-9)

BALBANI, Aracy Pereira Silveira; DUARTE, Jurandir Godoy; MONTOVANI, Jair Cortez. Análise retrospectiva da toxicidade de gotas otológicas, medicamentos tópicos nasais e orofaríngeos registrada na Grande São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 433–438, 2004.

BHARATULA, Ajay; NEW, Peter W. Cough mixture dependence and stroke: Implications for pseudoephedrine regulation. **Medical Journal of Australia**, [s. l.], v. 194, n. 8, p. 427, 2011.

BIYIK, Ismail; ERGENE, Oktay. **Myocardial infarction associated with pseudoephedrine use and acute streptococcal infection in a boy with normal coronary arteries.** [S. l.: s. n.], 2006.

BRANCO-FERREIRA, M. *et al.* Congestão Nasal em Portugal – Epidemiologia e Implicações Nasal congestion in Portugal – Epidemiology and Implications. [s. l.], v. 46, 2008.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. **Guia de Prática Clínica: sinais e sintomas respiratórios: espirro e congestão nasal.** [S. l.: s. n.], 2016.

BUCARETCHI, Fábio; DRAGOSAVAC, Sanja; VIEIRA, Ronan J. Exposição aguda a derivados imidazolínicos em crianças. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 79, n. 6, p. 519–

524, 2003.

CANTU, Carlos *et al.* Stroke associated with sympathomimetics contained in over-the-counter cough and cold drugs. **Stroke**, [s. l.], v. 34, n. 7, p. 1667–1672, 2003.

CASTRO, Lais do Nascimento De; MELLO, Mirian Marcolan De; FERNANDES, Wendel Simões. Avaliação da prática de automedicação com descongestionantes nasais por estudantes da área da saúde. **J Health Sci Inst.**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 163–167, 2016.

CAVALCANTE, R.M.A.; SILVA, J.M.H.; OLIVEIRA, J.A. Nasal decongestants and self-medication. **Open Journal of Statistics and Probability**, [s. l.], 2018.

CELIK, Atac. ST elevation myocardial infarction presenting after use of pseudoephedrine. **Cardiovascular Toxicology**, [s. l.], p. 103–104, 2009.

CONSTANTINE, S. Tyler; GOPALSAMI, Anand; HELLAND, Gregg. Recurrent Priapism Gone Wrong: ST-Elevation Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock After Penile Corporal Phenylephrine Irrigation. **Journal of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 52, n. 6, p. 859–862, 2017.

CORBOZ, M. R. *et al.* Mechanism of decongestant activity of α_2 -adrenoceptor agonists. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 449–454, 2008.

COSTANTINO, Giorgio *et al.* Ischemic stroke in a man with naphazoline abuse history. **American Journal of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 8, p. 983.e1-983.e2, 2007.

DE MELLO, João Ferreira *et al.* Posicionamento da Academia Brasileira de Rinologia sobre terapias tópicas nasais. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 391–400, 2013.

DE SOUSA, Livia Alves Oliveira *et al.* Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 1–14, 2018.

DUCROCQ, Nicolas *et al.* Comparison of equipressor doses of norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine on septic myocardial dysfunction. **Anesthesiology**, [s. l.], v. 116, n. 5, p. 1083–1091, 2012.

ECCLES, Ronald. Substitution of phenylephrine for pseudoephedrine as a nasal decongestant. An illogical way to control methamphetamine abuse. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 63, n. 1, p. 10–14, 2007.

FERNANDES, Taila Renata Gomes. **Automedicação e descongestionantes nasais: riscos de intoxicação**. 2017. [s. l.], 2017.

FIDAN, S. *et al.* Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung nach Einnahme von Pseudoephedrin: Wo liegt die Gefahr: in der Erkältung selbst oder in der medikamentösen Therapie? **Herz**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 144–146, 2015.

FREITAS, Patrícia Silva. Eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos descongestionantes nasais tópicos - Revisão bibliográfica. **Revista Especialize Online IPOG**, [s. l.], v. 01, p. 13, 2014.

IBIAPINA, Cássio Da Cunha *et al.* Allergic Rhinitis: Epidemiological aspects, diagnosis and treatment. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 230–240, 2008.

KAKLI, Hasan A.; RILEY, Timothy D. Allergic Rhinitis. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 465–475, 2016.

LACCOURREYE, O. *et al.* Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, [s. l.], v. 132, n. 1, p. 31–34, 2015.

LAFURIE, Margaux *et al.* Myocardial infarction and ischemic stroke with vasoconstrictors used as nasal decongestant for common cold: a French pharmacovigilance survey. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 76, n. 4, p. 603–604, 2020.

LAGUE, Luzia Gross; ROITHMANN, Renato; AUGUSTO, Tássia Alicia Markezan. Prevalência do uso de vasoconstritores nasais em acadêmicos de uma universidade privada do Rio Grande do Sul. **Rev. AMRIGS**, [s. l.], v. 13, p. 39–43, 2013.

LEUPOLD, Daniela; WARTENBERG, Katja E. Xylometazoline abuse induced ischemic stroke in a young adult. **Neurologist**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 41–43, 2011.

LIGUORI, Claudio *et al.* Bilateral thalamic stroke due to nasal ephedrine and naphazoline use. **Neurological Sciences**, [s. l.], v. 36, n. 7, p. 1285–1286, 2015.

LUCIA Roberto. **Medicamentos usados no tratamento da asma e doenças obstrutivas**. In: De Lucia, Roberto (Org.). Farmacologia Integrada. 2.ed. Santa Catarina: Clube dos Autores, 2014.

MANINI, Alex F.; KABRHEL, Christopher; THOMSEN, Todd W. Acute myocardial infarction after over-the-counter use of pseudoephedrine. **Annals of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 213–216, 2005.

MARODIN, Gabriela; GOLDIM, José Roberto. Confusões e ambigüidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 690–696, 2009.

MEGIER, Elisângela Tiecker. **Problemas autolimitados relacionados ao trato respiratório**. 2017. [s. l.], 2017.

MEOLI, Elise M.; GOLDSWEIG, Andrew M.; MALM, Brian J. Acute Myocardial Infarction from Coronary Vasospasm Precipitated by Pseudoephedrine and Metoprolol Use. **Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 688.e1-688.e3, 2017.

MORAES, Natani Carolina Barbosa de; PILOTO, Juliana Antunes da Rocha. Prevalência do uso de vasoconstritores nasais em uma universidade privada: um estudo em instituição de ensino superior de Maringá-PR. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Maringá, p. 18–22, 2015.

O GLOBO. **Remédios mais vendidos no Brasil em 2015**. Disponível em: <http://blogs.oglobo.globo.com/lauro-jardim/post/saiba-quais-foram-os-remedios-mais-vendidos-no-brasil-em-2015.html>. Acesso em: 09 fev. 2021.

OLIVIER, Pascale; DUGUÉ, Aurelie; MONTASTRUC, Jean-Louis. Effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques centraux des sympathomimétiques utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL: analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance. **Therapies**, [s. l.], v. 58, n. 4, p. 361–366, 2003.

RAJPAL, Saurabh; MORRIS, Liam A.; AKKUS, Nuri I. Non-ST-elevation myocardial infarction with the use of oxymetazoline nasal spray. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 51.e1-51.e4, 2014.

RODRIGUES, Camila Egea *et al.* Rinite Medicamentosa E O Consumo Medicamentous Rhinitis and Indiscriminate Consumption of Nasal Vasoconstrictors

Topics. **Revista Uningá**, [s. l.], v. 29, p. 138–141, 2017.

SANTOS, Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade. **Desenvolvimento de um modelo de prontuário orientado para resolução de problemas farmacoterapêuticos em pacientes hospitalizados**. 2018. [s. l.], 2018.

SMAJLOVIĆ, Dževdet. Strokes in young adults: Epidemiology and prevention. **Vascular Health and Risk Management**, [s. l.], v. 11, p. 157–164, 2015.

T-PING, Cheng *et al.* Rinite Alérgica. *Atualidades Médicas*. 2019. Disponível em: <https://atualidadesmedicas.com.br/revistas/rinite-alergica>. Acesso em: 20 jan. 2021.

TARK, Brian E. *et al.* Intracerebral hemorrhage associated with oral phenylephrine use: A case report and review of the literature. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 9, p. 2296–2300, 2014.

WHALEN, Karen; RICHARD, Finkel; PANAVELIL, Thomas A. **Farmacologia Ilustrada**. [S. l.: s. n.], 2016. ISSN 1476945X.

ZAFFANI, Eduardo *et al.* Perfil Epidemiológico dos pacientes usuários de descongestionantes nasais tópicos do ambulatório de otorrinolaringologia de um hospital universitário. **Arq. ciênc. saúde**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 99–102, 2007.

ZAVALA, Jorge A.A. *et al.* Hemorrhagic stroke after naphazoline exposition: Case report. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 62, n. 3 B, p. 889–891, 2004.