

AUMENTO DO USO DE ANTIINFLAMATÓRIO APÓS A RDC 20/2011

ANTIINFLAMMATORY USAGE RAISE AFTER THE RDC 20/2011

Itela de Socorro Rocha Silva

Farmacêutica - Universidade Federal do Pará Especialista em Farmacologia Clínica.

João Luiz Coelho Ribas

Doutor pela UFPR. Coordenador - Escola Superior de Saúde, Meio Ambiente, Sustentabilidade e Humanidade, Uninter.

RESUMO

O uso indiscriminado dos antiinflamatórios vem aumentando nos últimos anos, principalmente depois que os antimicrobianos foram colocados sobre retenção de receita. Estes foram submetidos a tais regras devido ao seu uso inadequado que gera vários problemas que podem levar até a morte. O objetivo, portanto, é discutir sobre o aumento do uso em especial de forma indiscriminado de antiinflamatórios em redes de drogarias de Belém do Pará. Foi coletado o histórico de vendas de cinco antiinflamatórios mais vendidos em redes de drogarias de Belém, do estado do Pará, no período de 2010 a 2015. Foram estudados o acetilsalicílico, diclofenaco de potássio, dipirona, ibuprofeno e nimesulida. O ibuprofeno e a nimesulida foram os fármacos que tiveram um maior aumento percentual, 3520% e 487,85%, respectivamente. O abuso do uso de antiinflamatórios podem causar efeitos adversos preocupantes, tais como a hepatotoxicidade, distúrbios gastrintestinais, entre outros. Portanto, são necessários que sejam comunicado à Vigilância Sanitária os casos suspeitos de hepatotoxicidade causados pelos AINES, principalmente a nimesulida, para incentivar novos estudos para melhor se estabelecer a segurança destes medicamentos. Além de incentivar estudos sobre os casos em que o ibuprofeno pode mascarar a evolução de doenças graves.

Palavras-chaves: Antiinflamatório. AINES. Antimicrobianos.

ABSTRACT

The indiscriminate use of anti-inflammatory drugs has been increasing in recent years, especially after the antimicrobials were placed on prescription record retention. Antimicrobials were subjected to such rules because of their inappropriate use, which creates several problems that can lead to death. The objective of the following study is to discuss the indiscriminate usage raise of anti-inflammatory drugs in Belém of Pará drugstores chains. The authors collected the sales records of the five most sold anti-inflammatory in drugstores chains in Belém do Pará in the state of Pará, Brazil from 2010 to 2015. The following medicines were studied: acetylsalicylic, potassium diclofenac, dipyron, ibuprofen and nimesulide. The ibuprofen and nimesulide were the ones with the greater increase, 3520% and 487.85%, respectively. The abuse of anti-inflammatory drugs may cause disturbing side effects such as hepatotoxicity, gastrointestinal disorders, among others. Therefore, the suspected cases of hepatotoxicity caused by NSAIDs must be reported to the Health Surveillance Department, especially nimesulide, to encourage further studies in order to establish the safe use of such drugs. In addition, it would encourage studies on the cases in which ibuprofen may disguise the development of serious diseases.

Keywords: Anti-inflammatory. NSAIDS. Antimicrobials.

INTRODUÇÃO

Em 2009, representantes da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), do Conselho Federal de Farmácia e de outros órgãos da saúde reuniram-se para discutir uma ação conjunta, com vistas a combater o uso inadequado de antibióticos. (SANTOS, 2009)

O uso de antibióticos sem acompanhamento médico, nem orientação do farmacêutico gera vários problemas que podem chegar até a morte. Tratamentos incompletos, dosagens e horários errados podem ter consequências indesejáveis, como o mascaramento de uma doença de base, a destruição de microrganismos de defesa e principalmente a resistência bacteriana, que se dá quando o antibiótico utilizado deixa de ser eficaz, sendo necessário fazer associações de dois ou mais antibióticos, com doses maiores e com tempo prolongado. (BALBINO, 2011)

Com base nisto, foi publicado em 26 de outubro de 2010 a RDC nº 44, esta posteriormente foi substituída pela RDC nº 20 de 9 de maio de 2011, a qual dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. (BRASIL, 2010; BRASIL, 2011)

A partir daí os pacientes acostumados a se automedicar com antibióticos passaram a recorrer aos antiinflamatórios, na expectativa de que um e outro apresentem a mesma indicação terapêutica. Nas farmácias e drogarias é comum encontrar pacientes em busca de antiinflamatórios para tratar inflamações, febres ou dores. De acordo com o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), em 2003, os medicamentos foram os responsáveis por 28,2% dos casos de intoxicação registrado no país. (SCHALLEMBERGER; PLETSCH, 2014)

O processo inflamatório é a resposta a um estímulo prejudicial. Ele pode ser evocado por uma grande variedade de agentes nocivos, infecções, anticorpos, ferimentos físicos. A capacidade de montar uma resposta inflamatória é essencial para a sobrevivência ao se enfrentar patógenos do meio ambiente e lesões; em algumas situações e doenças, a resposta inflamatória pode ser exagerada e sustentada sem benefício aparente até mesmo com consequências adversas graves. A resposta inflamatória é caracterizada mecanicamente por: (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015)

- Vasodilatação local transitória e aumento da permeabilidade capilar
- Infiltração de leucócitos e células fagocíticas
- Degeneração tecidual e fibrose

Os antiinflamatórios podem ser classificados como não esteroides (AINES) e esteroides (AIES), sendo o que um é usado como primeira escolha para amenizar sinais e sintomas desencadeados pelo processo inflamatório e o outro para alívio dos sinais e sintomas causados por doenças atópicas (de fundo alérgico), respectivamente. (BALBINO, 2011)

Os fármacos antiinflamatórios não esteroides tem a capacidade de exercer efeitos antipiréticos e analgésicos, porém suas propriedades antiinflamatórias fazem com que tenham maior utilidade no tratamento de distúrbios em que a dor esteja relacionada com a intensidade do processo inflamatório. A atividade antiinflamatória dos AINES é mediada principalmente pela inibição da biossíntese de prostaglandinas. Vários AINES apresentam possíveis mecanismos adicionais de ação, incluindo inibição da quimiotaxia, a infrarregulação da produção de interleucina-1, a produção diminuída de radicais livres e superóxido e a interferência nos eventos intracelulares mediados pelo cálcio. O ácido acetilsalicílico acetila e bloqueia irreversivelmente a COX das plaquetas, enquanto os AINES não seletivos da COX são inibidores reversíveis. A eficácia dos fármacos seletivos para COX-2 é igual à dos AINES mais antigos, embora a segurança gastrointestinal possa estar melhorada. Por outro lado, os inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar a incidência de edema e de hipertensão. Desde agosto de 2011, o celecoxibe e o meloxicam menos seletivos são os únicos inibidores da COX-2 comercializados nos Estados Unidos, pois o rofecoxibe e valdecoxibe foram retirados do mercado em virtude de sua associação a um aumento de eventos trombóticos cardiovasculares. Todos os AINES são irritantes gástricos e também podem estar associados a úlceras e sangramento gastrointestinal, embora, como grupo, os fármacos mais recentes tenham tendência a causar menos irritação gastrointestinal do que o ácido acetilsalicílico. Os efeitos colaterais costumam ser bastante semelhantes para todos os AINES: (KATZUNG et al., 2014)

- No sistema nervoso central: Cefaleia, zumbido e tontura.
- Cardiovasculares: Retenção hídrica, hipertensão, edema e, raramente, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva.
- Gastrointestinais: Dor abdominal, displasia, náuseas, vômitos e, raramente, úlceras ou sangramento.
- Hematológicos: Raramente, trombocitopenia, neutropenia ou até mesmo anemia aplástica.
- Hepáticos: Provas de função hepática anormais e, raramente, insuficiência hepática.
- Pulmonares: Asma.
- Cutâneos: Exantemas de todos os tipos, prurido.
- Renais: Insuficiência renal, falência renal, hiperpotassemia e proteinúria.

Podemos citar algumas interações medicamentosas indesejáveis que ocorrem com a associação dos AINES, por exemplo, os salicilatos quando associados aos antiácidos, inibidores da bomba de prótons e bloqueadores H₂ da histamina farão com que a sua absorção seja diminuída; com a warfarina o risco de acidentes hemorrágicos poderá ser aumentado; o ácido salicílico quando associado a insulina induz a uma hipoglicemia; o metotrexato tem sua eliminação renal diminuída, podendo assumir proporções letais em pacientes com insuficiência renal; a inibição dos efeitos anticonvulsivantes por todos os AINES; inibição do efeito anticonvulsivante do ácido valpróico pelos salicilatos. (KATZUNG et al., 2014)

Não é raro o uso de AINES mascarar a evolução de doenças graves, estudos norte-americanos vêm sugerindo que o uso regular de antiinflamatórios do tipo não-esteróide, como salicilatos e ibuprofeno, pode reduzir os níveis de PSA no sangue e dificultar a detecção do câncer de próstata. (BALBINO, 2011)

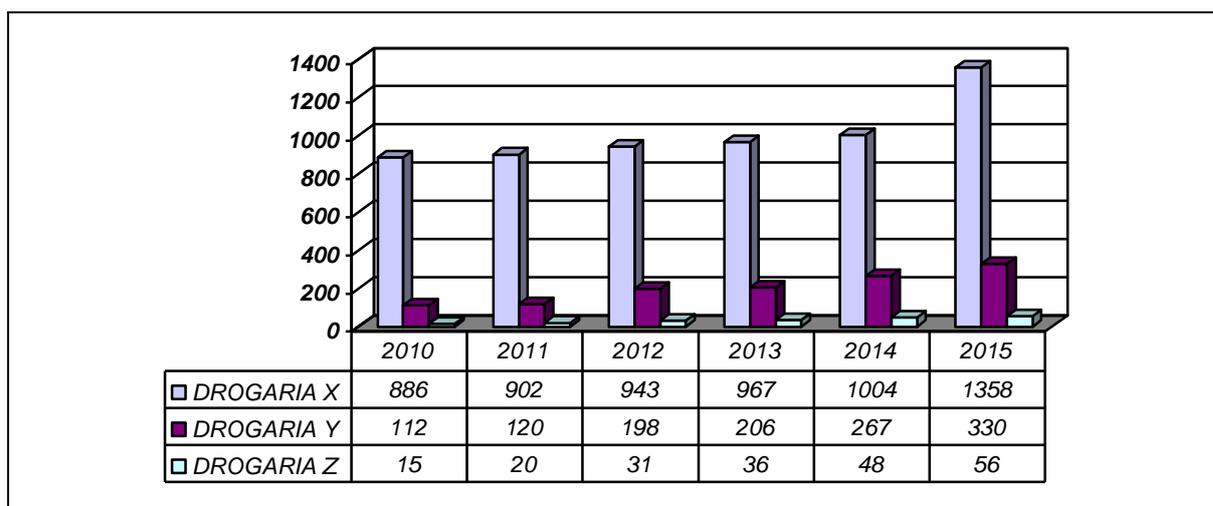
MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa foi realizada em três redes de drogarias do município de Belém, no estado do Pará. Foram coletadas informações do histórico de vendas de cinco antiinflamatórios de um mesmo laboratório no período de 2010 a 2015 para fazer uma análise quantitativa do aumento do consumo destes medicamentos, após os antimicrobianos terem sido colocados sobre retenção de receita.

RESULTADOS

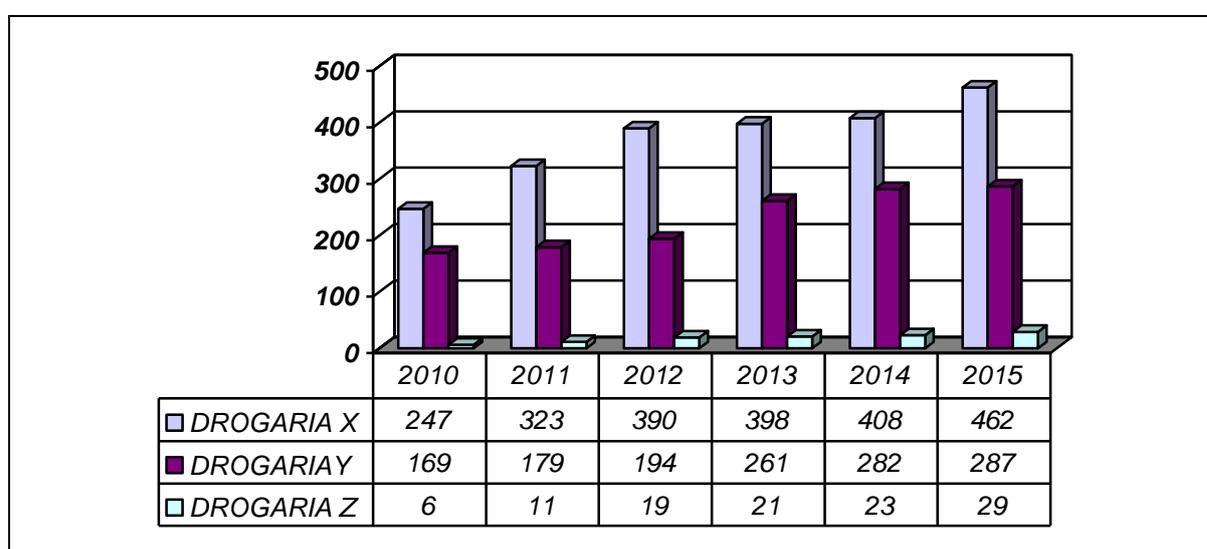
Os antiinflamatórios escolhidos para a pesquisa foi o AAS infantil, diclofenaco de potássio, dipirona, ibuprofeno e nimesulida, sendo constatado que todos os antiinflamatórios tiveram um aumento significativo durante o período avaliado.

Quadro 1 – histórico de vendas de AAS infantil



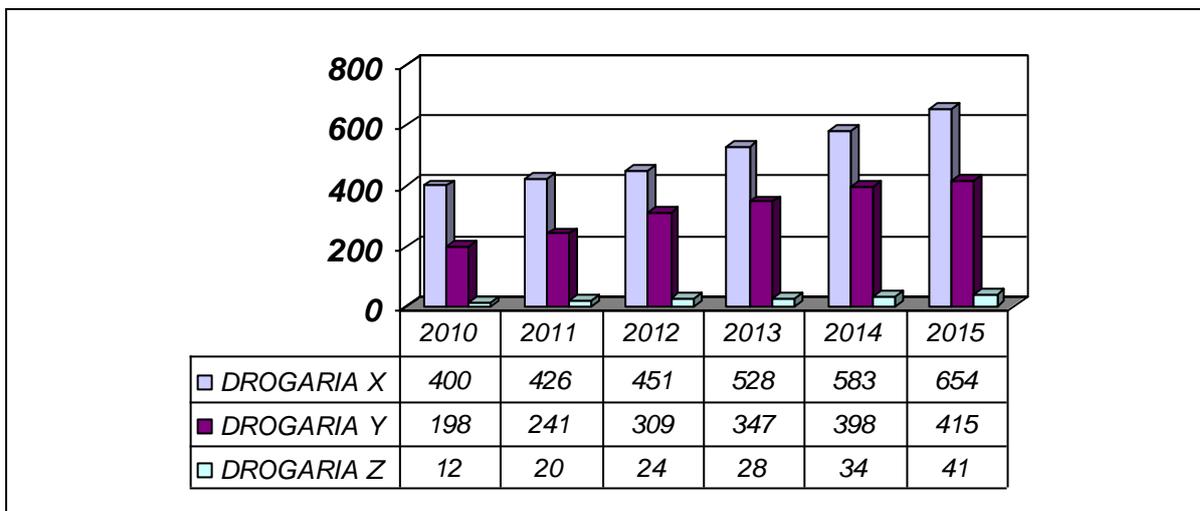
As drogarias tiveram um crescimento gradativo ao longo dos anos na venda de AAS infantil, sendo evidenciando que a drogaria X obteve um crescimento mais acentuado em 2015, onde cresceu em relação a 2010 cerca de 53,27%. A drogaria Y aumentou cerca de 194,64%, enquanto a drogaria Z apresentou o maior crescimento percentual de 273,33%.

Quadro 2 - histórico de vendas de Diclofenaco de Potássio



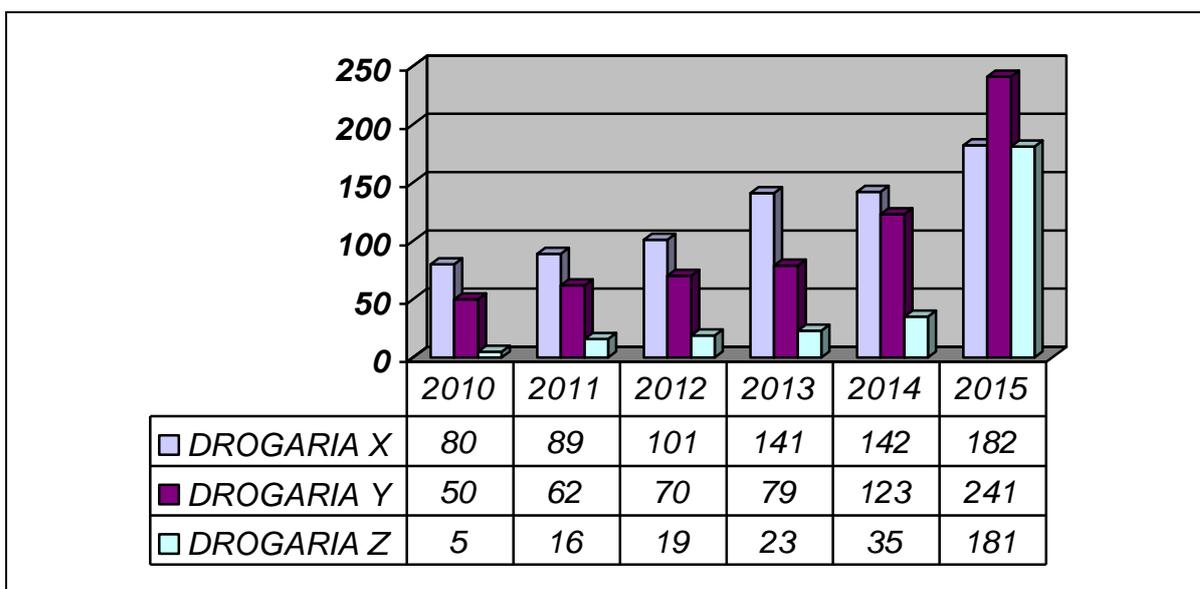
Na pesquisa das vendas de diclofenaco de potássio observou-se que a drogaria X no período de 2012 a 2014 teve um aumento menor que 5%, voltando a aumentar as vendas em 2015. A drogaria Y em 2015 aumentou as vendas cerca de 69,82% com relação a 2010, sendo que o seu crescimento em 2014 e 2015 manteve-se sem crescimento significativo. Já a drogaria Z foi a que mais cresceu em vendas de 2010 a 2015, aproximadamente 383,33%.

Quadro 3 - histórico de vendas de
Dipirona



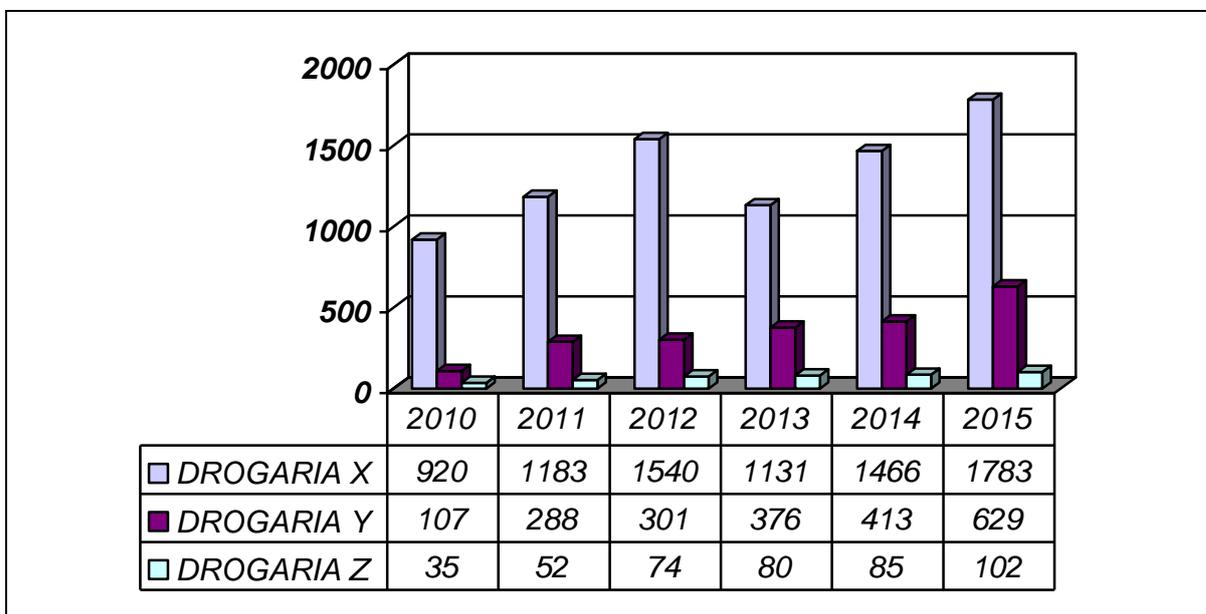
Todas as drogarias tiveram um crescimento gradativo de vendas de dipirona durante o período da pesquisa. A drogaria X teve um crescimento de vendas de 63,5%, a drogaria Y aumentou cerca de 109,60% e a drogaria Z obteve o maior crescimento nas vendas de dipirona que foi de 241,66%.

Quadro 4 - histórico de vendas de
Ibuprofeno



As vendas de Ibuprofeno foram as que mais tiveram aumento durante o período da pesquisa. A drogaria X em 2015 obteve um aumento de 127,50% em relação a 2010, porem em 2014 não foi constatado crescimento, mantendo-se praticamente a venda do ano anterior. A drogaria Y teve um aumento de 382% em relação a 2010, sendo 2014 o responsável por este crescimento acentuado nas vendas. A drogaria Z foi a que mais se destacou no crescimento das vendas, chegando a cerca de 3520% em relação a 2010.

Quadro 5 - histórico de venda de Nimesulida



As vendas de Nimesulida foram as que apresentaram variações, mas também apresentaram crescimento durante o período de estudo. A drogaria X teve uma queda de 26,55% nas vendas em 2013, em relação a 2012, mas se recuperou e obteve um crescimento em 2015 de 93,80% em relação a 2010. A drogaria Y teve um aumento expressivo em 2015 de 487,85% em relação a 2010. Já a drogaria Z teve um aumento mais gradativo, mesmo assim, alcançou um aumento de 191,43% nas vendas em relação ao início dos estudos.

Foi observado diante dos resultados das pesquisas que todos os medicamentos estudados tiveram um aumento significativo em suas vendas durante o período analisado. O ibuprofeno e a nimesulida foram os fármacos que tiveram um maior aumento percentual, 3520% e 487,85%, respectivamente.

DISCUSSÕES

O que é preocupante é que esses medicamentos estão sendo usados de forma indiscriminada e a população não procura orientação médica ou farmacêutica, o que contribui para o aumento da automedicação e conseqüentemente da intoxicação.

Dados do Centro de Assistência Toxicológica do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (CEATOX) indicam que, por classe terapêutica e por ordem de incidência de intoxicações registradas, os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios estão em primeiro lugar. (BALBINO, 2011)

A nimesulida é um inibidor seletivo da COX-2 e apresenta ações analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas, indicada no tratamento de estados febris, processos inflamatórios relacionados com a liberação de prostaglandinas, notadamente ósseoarticulares e músculoesqueléticas; e também como analgésico para cefaleia, mialgias, e no alívio da dor pós-operatória. Além da inibição seletiva da COX-2, a nimesulida neutraliza a formação de radicais livres de oxigênio produzidos durante o processo inflamatório. (Carvalho, 2010) Efeitos adicionais incluem inibição da ativação dos neutrófilos, diminuição da produção de citocinas, redução da produção de enzimas degradantes e possivelmente a ativação de receptores para glicocorticoides. (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015)

Têm sido relatados, em vários países, casos clínicos em que a hepatotoxicidade associada ao uso de nimesulida ocorreu de forma severa e até fatal, o que fez com que fosse retirada do mercado em alguns países europeus. A Organização Mundial de Saúde tem registrado cerca de 320 casos de desordens hepato-biliares estando associada ao uso

deste fármaco. A Agência Europeia para Avaliação de Medicamentos (EMA) atualmente recomenda um período limitado para o seu uso, em torno de 15 dias e com dose máxima de 100mg/dia, além de que o uso em crianças deve ser evitado. (ARAUJO, 2012) No Brasil, embora a nimesulida seja um antiinflamatório de ampla aceitação e comercialização, ainda não tem documentos referentes à sua toxicidade hepática e é liberado a dose de 100mg 2 vezes/dia. (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015)

O ibuprofeno é um derivado simples do ácido fenilpropiónico. É prescrito em doses menores que 2400mg/dia, com as quais apresenta eficácia analgésica, mas não antiinflamatória. A administração concomitante de ibuprofeno com ácido acetilsalicílico antagoniza a inibição plaquetária irreversível induzida pelo ácido acetilsalicílico. Por conseguinte, o tratamento com ibuprofeno em pacientes com risco cardiovascular aumentado pode limitar os efeitos cardioprotetores do AAS, além disso, essa associação pode diminuir o efeito antiinflamatório total. É considerado bem mais tolerado do que a maioria dos AINES, entretanto 5 a 15% dos pacientes experimentam efeitos colaterais gastrintestinais, sendo utilizados como analgesia 200-400mg a cada 4-6h e como antiinflamatório na dose de 300mg/6-8h ou 400-800mg de 3 a 4 vezes ao dia. (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015) Estudos norte-americanos vêm sugerindo que o uso regular de antiinflamatórios do tipo não-esteróide, como salicilatos e ibuprofeno, pode reduzir os níveis de PSA no sangue e dificultar a detecção do câncer de próstata. (BALBINO, 2011)

O ácido acetilsalicílico tem sua ação através da inativação da ciclooxigenase por acetilação irreversível da prostaglandina sintase, sendo usado como analgésico, antipirético e antiinflamatório. (KOROLKOVAS, 2006). Atualmente seu uso como antiinflamatório é raro, portanto não podemos precisar se o aumento dessas vendas no estudo exposto foi devido a sua indicação anti-inflamatória ou a sua ação antiplaquetária.

O fato de o ácido acetilsalicílico estar associado à Síndrome de Reye em algumas viroses, impôs a este fármaco inúmeras restrições, favorecendo a maior prescrição de paracetamol e ibuprofeno. (GRILLO, 2009)

A dose analgésica-antipirética para adultos de ácido acetilsalicílico é de 324 a 1000mg via oral a cada 4 a 6 horas, a dose antiinflamatória recomendada para casos de artrite, espongiloatropias e lúpus eritematoso sistêmico (LES) variam de 3 a 4g/dia em

doses fracionadas, sendo que a dose diária máxima para adultos e crianças maiores de 12 anos é de 4g. (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015)

O diclofenaco é um derivado do ácido fenilacético que é relativamente não seletivo como inibidor da COX. A ulceração gastrointestinal pode ocorrer com menos frequência do que com alguns AINES. O uso deste medicamento em uma dose de 150mg/dia pode comprometer o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. (KATZUNG et al., 2014)

A dipirona pertence ao grupo da pirazolona, tem efeito analgésico, antipirético e antiinflamatório, e o seu mecanismo de ação é provavelmente por via da inibição da síntese de prostaglandina. Em dezembro de 2004, a Anvisa a incluiu na lista de tarja vermelha (venda sob prescrição médica), apesar disso, ela ocupa 31,8% do mercado brasileiro, sendo que 80% das suas vendas ocorrem sem prescrição médica, aumentando o índice de automedicação no país. A dose usual é de 10mg/Kg (antipirética); 30mg/Kg (analgésica); 50mg/Kg (antiinflamatória), sendo que a superdosagem pode provocar distúrbios renais transitórios. (VALE, 2016) É necessário ter cuidado com os exames laboratoriais, já que os AINES podem provocar sangramento gastrintestinal podendo causar um resultado falso positivo no teste de hemocultura fecal em alguns pacientes. O principal efeito adverso da dipirona é a agranulocitose e outras discrasias sanguíneas (anemia aplástica, púrpura trombocitopênica), estes efeitos são raros, mas mortais em 10% dos casos. (KOROLKOVAS, 2006). Por isso foi proscrita em diversos países, como EUA, Inglaterra, Suécia, Austrália e Japão. Entretanto, a prevalência de agranulocitose não é uniforme em todo o mundo. No Brasil, diversos estudos não comprovaram o aumento do número de agranulocitose induzida pela dipirona. A ANVISA liberou um painel em 2001, a fim de promover um amplo esclarecimento sobre os aspectos de segurança da dipirona. Nele constava que os riscos de a dipirona promover agranulocitose e aplasia de medula são similares, ou menores, que o de outros analgésicos/antitérmicos disponíveis no mercado, portanto, a dipirona continuaria sendo uma droga vendida sem receita médica e de segurança comprovada. (GRILLO, 2009)

CONCLUSÃO

O aumento do uso dos antiinflamatório após os antimicrobianos terem tido a sua venda controlada pela Anvisa dar-se em primeiro lugar pelo prevalente pensamento de que os antiinflamatórios possuem atividades antimicrobianas, porém isto é um mito. E em segundo e mais decisivo motivo é o fato da população se automedicar baseando-se em propagandas, experiência de amigos e parentes, e a indicação sem conhecimento técnico dos balconistas das drogarias.

Com os resultados obtidos no estudo das vendas desses antiinflamatórios, observou-se que é de fundamental importância conscientizar os pacientes para não se automedicarem e buscarem atendimento médico ou farmacêutico para que estes possam orientar qual a melhor conduta a ser tomada diante dos sinais e sintomas apresentados.

O que se tem que ter em mente é que quando a locomoção ou o repouso do paciente for limitado pela dor, é indicado fazer o uso de antiinflamatórios, avaliando o período desde que se desenvolveram os primeiros sintomas e, com base na extensão da lesão, estimar, por o período que irá permanecer. Já para infecções corriqueiras estes medicamentos não são indicados, pois a maioria dos estados infecciosos são autolimitados e evoluem para cura espontânea.

São necessários que sejam comunicado à Vigilância Sanitária os casos suspeitos de hepatotoxicidade causados pelos AINEs, principalmente a nimesulida, uma vez que esse fármaco apresenta grande comercialização e as vendas vêm crescendo exorbitantemente como foi evidenciado neste estudo. A intenção de documentar esses casos suspeitos é para que assim sejam incentivados novos estudos para melhor se estabelecer a segurança destes medicamentos. Além de aumentar os estudos em torno do Ibuprofeno para se detectar os efeitos adversos nos casos de alterações laboratoriais que podem mascarar a evolução de doenças graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAUJO, Marcio A. R. Hepatotoxicidade associada à nimesulida: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Farmácia**. 93(3): 283-289, 2012.

BALBINO, Carlos Alberto. Anti-inflamatórios: uma compreensão total. **Pharmacia Brasileira**, Brasília, n.18, p. 30-44, abril/maio, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 44, de 26 de Outubro de 2010. Dispões sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá providências. Diário Oficial da União, Brasília, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 20, de 5 de Maio de 2011. Dispões sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Diário Oficial da União, Brasília, 2011.

CARVALHO, W. A. Anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota. In: SILVA, P. Farmacologia, 8 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 439-466, 2010.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2015

GRILLO, Mariana Calcagno. **Uso racional de antitérmicos em pediatria**. 2009. 34 f. Monografia (Especialização em Pediatria) – Residência Médica em Pediatria, Hospital da Asa Sul, Brasília, 2009.

KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

KOROLKOVAS, Andrejus. **Dicionário terapêutico Guanabara**. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MOTA, P. M. et al. Estudo sobre a utilização de antiinflamatórios não esteroidais prescritos em receitas para idosos da região Noroeste Paulista. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 31(2): 157-163, 2010.

SANTOS, Jaldo de Souza. Venda de antibióticos precisa ser controlada. **Pharmacia Brasileira**, Brasília, p. 3-4, maio/junho, 2009.

SCHALLEMBERGER, Janaína Barden; PLETSCHE, Marilei Uecker. Riscos do uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). In: XXII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA UNIJUÍ, 2014. **Anais...** Saldanha Marinho: SALÃO DO CONHECIMENTO UNIJUÍ, 2014.

VALE, Nilton. Desmistificando o uso da dipirona. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, cap.126, p. 1107-1123. Disponível em: <www.saj.med.br/uploaded/File/novos_artigos/126%20-%20Desmistificando%20o%20Uso%20da%20Dipirona.pdf>. Acesso em: 11.03.2016.

Revista Saúde e Desenvolvimento | vol. 10, n.5 | julho - dez - 2016