

ANTI-INFLAMATÓRIOS: uma compreensão total



- REVISTA PHARMACIA BRASILEIRA TRAZ UMA LONGA ENTREVISTA COM O FARMACÊUTICO CARLOS ALBERTO BALBINO SOBRE ANTI-INFLAMATÓRIOS, EM QUE ELE ABORDA O TEMA COM A NECESSÁRIA COMPLEXIDADE, NA EXPECTATIVA DE LEVAR O LEITOR A COMPREENDER ESSA CLASSE DE MEDICAMENTOS SOB DIFERENTES PONTOS DE VISTA.
- O PONTO DE PARTIDA PARA ESTA MATÉRIA FORAM OS INDÍCIOS DE AUMENTO NO VOLUME DA VENDA DE ANTI-INFLAMATÓRIOS, A PARTIR DO MOMENTO EM QUE A ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA) PASSOU A CONTROLAR A COMERCIALIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS. PESSOAS QUE FAZIAM USO DE ANTIBIÓTICOS SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA ESTARIAM MIGRANDO PARA O USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS, NA VÃ E PERIGOSÍSSIMA EXPECTATIVA DE QUE UM E OUTRO APRESENTEM AS MESMAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS.

Pelo jornalista Aloísio Brandão,
Editor desta revista.



farmacêutico Carlos Alberto Balbino

Quando o farmacêutico Carlos Alberto Balbino confirmou que nos concederia uma entrevista tendo por tema os anti-inflamatórios, não imaginávamos que ele fosse abordar o assunto com tamanha complexidade. Por isto, a PHARMACIA BRASILEIRA traz sete páginas dedicadas à matéria. As respostas do Dr. Balbino às nossas perguntas são uma aula sobre o assunto, e pode servir de material para consulta de profissionais e acadêmicos de Farmácia, profundos e diversos são os estudos que esse especialista em anti-inflamatórios e antimicrobianos realizou em tantas fontes para nos atender com o mesmo zelo de sempre. Sem contar a generosidade com que acolheu o nosso convite para esta entrevista. Os anti-inflamatórios (esteroides e não-esteroides) são abordados, aqui, quanto ao seu mecanismo de ação, indicação, reações adversas, interações; automedicação, segurança, eficácia, farmacovigilância e mercado.

A pauta da matéria nasceu numa conversa, na redação desta revista, entre seu editor e o farmacêutico magistral, consultor farmacêutico e Presidente do Sindicato dos Farmacêuticos de Goiânia, Cadri Awad.

“Farmácias, em Goiânia - e é possível que no País afora -, estão relatando o aumento excepcional no volume de vendas de anti-inflamatórios, desde que a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) passou a controlar a dispensação de antimicrobianos”, alertou o Dr. Cadri Awad.

O controle de antimicrobianos veio, por meio da RDC 40/10, substituída, em maio de 2011, pela RDC 20/11, que o mantém. Os indícios do aumento de vendas inclusive já foi tema de matérias publicadas pela imprensa e são citados nas respostas de Carlos Balbino.

A realização desta entrevista contou com a colaboração do farmacêutico Tarcísio Palhano, Professor de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Ex-Diretor da farmácia do Hospital Universitário Onofre Lopes, de Natal, e Assessor Técnico do Conselho Federal de Farmácia (CFF). A indicação do nome do Dr. Carlos Balbino partiu do farmacêutico-bioquímico Radif Domingos, Ex-Diretor da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás e Diretor-Presidente da Fundação Brasileira de Ciências Farmacêuticas do CFF.

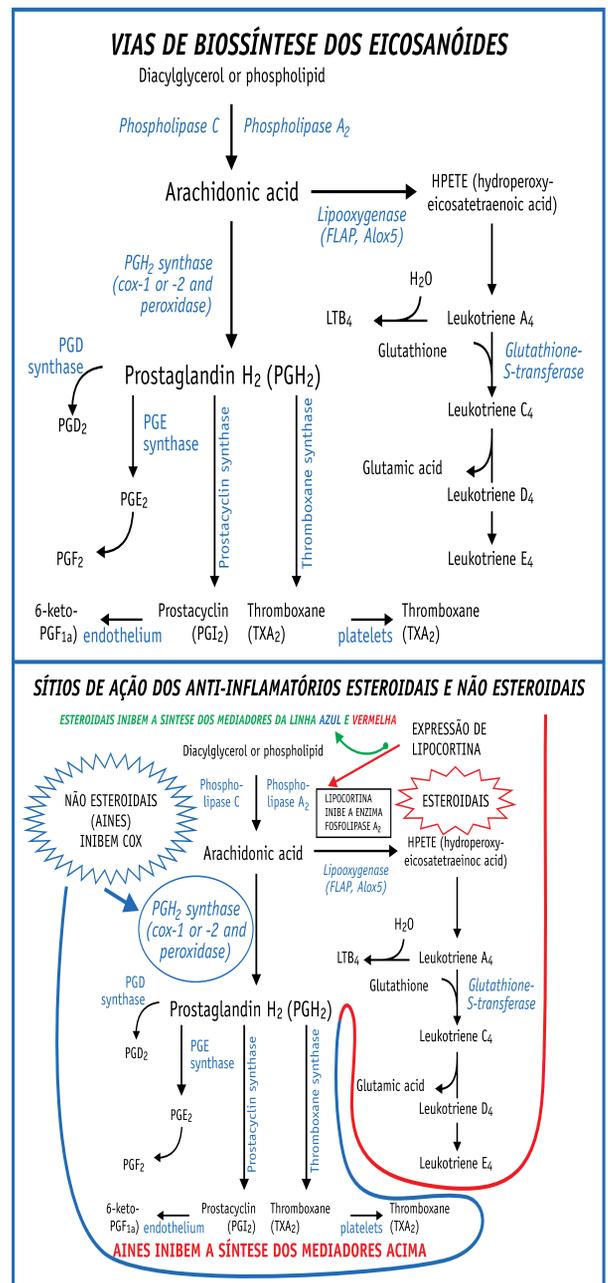
Profissional de vasto currículo, o Dr. Carlos Balbino é farmacêutico-bioquímico pela Universidade Estadual de Maringá (UEM), no Paraná, com especialização em Sanitarismo e Saúde Pública pela Universidade Federal de Mato Grosso e mestrado em Fisiologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP). Foi proprietário e Diretor Técnico da Farmácia Confiança, entre 1982 e 2005, em Cuiabá; coordenou a Central de Medicamentos do Mato Grosso, Estado onde fundou e presidiu o Sindicato dos Farmacêuticos; e ocupou os cargos de Secretário-Geral e Vice-Presidente do Conselho Regional de Farmácia mato-grossense do qual é, hoje, assessor técnico-científico. Balbino foi professor de Deontologia e Legislação Farmacêutica, Fisiopatologia e Farmacoterapia I e II e Fisiopatologia da Universidade de Cuiabá (UNIC). Atualmente, é docente no Programa de Pós-Graduação da Fundação Brasileira de Ciências Farmacêuticas do CFF.

Nesta entrevista, Dr. Carlos Balbino faz um profundo mergulho no tema anti-inflamatórios, tratando-o sob diferentes e necessários abordagens e pontos de vista, com o desejo mesmo de oferecer todos os elementos científicos e técnicos que radiografem essa classe de medicamentos e levem os farmacêuticos e

autoridades sanitárias a formarem uma opinião sobre o assunto.

O leitor pode estar, já, se perguntando o motivo de a venda de anti-inflamatórios ter crescido, a partir do controle de antimicrobianos. A resposta pode estar na *migração* de quem fazia uso de antibióticos por conta própria para os anti-inflamatórios (estes não estão sob o mesmo tipo de controle) na vã e perigosíssima expectativa de que um e outro apresentem a mesma indicação terapêutica.

Bem, o melhor é ler a entrevista com o Dr. Carlos Balbino. **Boa leitura.**



PHARMACIA BRASILEIRA - O que diferencia um anti-inflamatório esteroide (AIEs) de um não-esteroide (AINEs), do ponto de vista do seu mecanismo de ação?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - As diferenças são grandes. Ambas as drogas possuem apenas um ponto em comum: a inibição da síntese de um grupo de mediadores químicos inflamatórios denominados de eicosanóides. Os efeitos colaterais em comum, também, são apenas os resultantes desta via de biossíntese. No mais, são drogas totalmente distintas.

Os principais representantes do grupo dos eicosanóides inibidos pelos AINEs são as prostaglandinas, as prostaciclina e os tromboxanos. Os AINEs, basicamente, atuam sobre as enzimas prostaglandinas sintetases, mais conhecidas como ciclooxigenase-1 (COX-1), com ampla distribuição tecidual, e sobre a ciclooxigenase-2 (COX-2) cujo gene, apesar de possuir distribuição tecidual semelhante, na maioria dos casos, somente é expresso em condições patológicas.

Mais recentemente, foi isolada uma nova isoforma de prostaglandina sintetase, que recebeu a denominação de Ciclooxigenase - 3 (COX-3). Sua distribuição é mais restrita que as duas anteriores, porém é abundantemente encontrada em amostras de tecido encefálico e cardíaco.

Até um passado próximo, acreditava-se que somente a ciclooxigenase-1 possuía funções fisiológicas, além de participar como mediador químico iniciador e mantenedor do processo inflamatório. Devido aos primeiros isolamentos da ciclooxigenase-2 terem sido feitos somente em amostras de tecido inflamado, formou-se a idéia de que sua expressão era dependente de mediadores inflamatórios presentes somente em microambientes de tecidos lesados.

Devido a isto, a COX-2 passou a ser, também, conhecida como ciclooxigenase induzida (seu gene necessitava da indução, depois de instalada a resposta inflamatória) e a COX-1 de constitutiva (sua expressão independe da indução, por fazer parte de vias bioquímicas fisiológicas de tecidos saudáveis).

O pensamento completo era de que, se a expressão do gene da enzima COX-2 necessitava da indução de mediadores químicos inflamatórios, provavelmente, seria através dela que, num segundo momento da reação inflamatória, as taxas de eicosanóides seriam mantidas. Por outro lado, sendo conhecidas muitas ações fisiológicas da COX-1, os eicosanóides produzidos por ela seriam os iniciadores desta resposta.

Seguindo este raciocínio, após a etapa inicial da inflamação, a presença dos eicosanóides seria mediada tanto pela COX-1, como pela COX-2. Como eram desconhecidas as ações fisiológicas da COX-2, o pensamento resultante era que a sua inibição causaria menos efeitos paralelos (colaterais) do que a inibição indistinta das duas isoformas feitas pelos AINEs convencionais.

Isto levou à busca de drogas inibidoras seletivas da COX-2 e a sua introdução no mercado. No período de pós-marketing do lançamento destes pretendidos inibidores seletivos, trabalhos de farmacovigilância demonstraram relação entre o uso deste tipo de AINEs com o surgimento de efeitos cardíacos.

Trabalhos posteriores demonstraram que, em alguns tecidos, a ciclooxigenase-2, também, era constitutiva, ou seja, também, exercia atividades fisiológicas, principalmente, sobre a fisiologia cardíaca. Por este motivo, a maioria das drogas denominadas como seletivas para COX-2 foram retiradas do mercado. As que ainda permanecem são vistas com reservas pelas agências reguladoras



licenciadoras de medicamentos (ex. "Food and Drug Administration - FDA", "European Medicines Agency-EMA", Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa etc.) e, também, pela comunidade científica.

Os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) são drogas que mimetizam os efeitos do hormônio cortisol. Este hormônio é essencial à vida, sendo responsável por vários processos, desde o estado de embrião. Além de possuir efeitos metabólicos próprios, também, age amplificando o efeito de outros hormônios no organismo humano.

Se em um extremo, a sobrevida humana, após adrenalectomia (remoção da glândula supra-renal produtora de cortisol), é breve, no outro, taxas elevadas de cortisol (endógeno ou exógeno), por períodos prolongados, levam ao desenvolvimento da Síndrome de Cushing. De tão severas que são as alterações metabólicas neste distúrbio, nele ocorre inclusive modificações do biótipo de seus portadores (ver imagens



Portador da Síndrome de Cushing

“Atualmente, um dos aspectos pouco observados, quando se fala em interações entre medicamentos, é a influência que os novos sistemas de liberação de drogas exercem sobre a farmacodinâmica dos princípios ativos”

(FARMACÊUTICO CARLOS ALBERTO BALBINO).

livres de portadores da Síndrome de Cushing).

Os receptores deste hormônio são intracelulares do tipo IV. Seus principais efeitos estão relacionados à indução ou inibição da transcrição gênica, com reflexos diretos sobre o sistema cardiovascular, endócrino, urinário, digestório e o metabolismo de forma geral. As atividades anti-inflamatórias e imunossupressoras são apenas mais uma de suas ações.

Os produtos finais da transcrição gênica (proteínas) inibidos ou induzidos pela ação do cortisol, na maioria das vezes, são chaves de importantes vias enzimáticas. Exemplo importante de expressão gênica induzida pelo cortisol é a do gene de uma proteína denominada genericamente de lipocortina.

A sua principal ação sobre o processo inflamatório é inibir a enzima fosfolipase A_2 . Na via bioquímica da síntese de eicosanóides, ela está um nível acima (upstream) das cicloxigenases e lipooxigenases. Como resultado da sua atividade, ocorre a liberação do ácido araquidônico no meio intracelular que, então, pode ser metabolizado tanto pela via das prostaglandinas sintetases, como pelas vias das lipooxigenases (LOX).

A inibição da fosfolipase A_2 mediada pelos corticóides (ou AIEs) diminui a concentração do ácido araquidônico para ser processado pelas COXs e LOXs e, assim, ao mesmo tempo, inibe ambas as vias. É através da restrição de

substratos para estas duas enzimas que tanto o cortisol (natural e endógeno) como os seus análogos sintéticos, os corticosteróides (exógenos) exercem sua atividade anti-inflamatória.

Os principais exemplos de inibição da transcrição de genes de proteínas relacionadas ao processo inflamatório mediada pelos AIEs são a inibição da transcrição de citocinas iniciadoras da inflamação, como o interleucinas (IL) 1,2,3 6; interferon- γ ; fator de necrose tumoral (TNF); algumas quimiocinas e; a expressão das enzimas cicloxigenases. Consequentemente, ocorrem a diminuição do acúmulo e função de células que participam das reações inflamatórias e imunes, como linfócitos, células natural killers, monócitos, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, mastócitos e basófilos.

Devido a estes últimos efeitos, alguns AIEs estão, também, incluídos na classificação de drogas imunossupressoras. Apesar do bloqueio da genetranscrição destas citocinas contribuírem para esta última classificação, a mais importante entre elas e a que mais reputa aos AIEs atividades imunossupressoras é o bloqueio da expressão da interleucina-2. Esta citocina é fundamental na expansão clonal de linfócitos T e B, após sensibilização. Assim, impacto causado pela sua ausência é muito significativo sobre a resposta imune.

PHARMACIA BRASILEIRA - A classificação esteroide e não-esteroide implica em diferenças de indicação?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - Os primeiros (os esteróides) são de primeira escolha para amenizar os sinais e sintomas desencadeados pelo processo inflamatório, como a febre e a dor. Os segundos são de primeira escolha para alívio dos sinais e sintomas desencadeados por doenças atópicas (de fundo alérgico).

Dentre os mediadores químicos da inflamação, alguns possuem atividades microbicidas inespecíficas, ou seja, possuem potencial lesivo tanto para os microorganismos, como para as células do hospedeiro. Apesar disto, no caso de inflamação associada à infecção ou in-

festação, o balanço final é positivo, pois a morte das células próprias é compensada com a eliminação dos fungos, vírus, bactérias ou até mesmo helmintos cutâneos (ex.: larvas migrans) ou intestinais. Uma vez eliminados os agentes invasores, a produção local de mediadores autolesivos cessa e os tecidos locais se recompõem, através da cicatrização ou regeneração.

As reações alérgicas são uma resposta inflamatória exacerbada voltada para um elemento inócuo. Basicamente, as lesões observadas neste tipo de doença são decorrentes da ação dos produtos químicos, próprios da resposta inflamatória, que possuem atividade lítica sobre os tecidos do hospedeiro; da ação de mediadores químicos inflamatórios promotores do aumento da permeabilidade vascular e com ação vasodilatadora, e, no caso das atopias respiratórias, mediadores com ação broncoconstritoras. Por se tratar de um distúrbio do sistema imune que ocorre, durante a fase de reconhecimento de patógenos.

Como todos os demais sistemas, o imune, também, é passível de adoecer. Dado a sua natureza funcional, quando adocece, um dos eventos esperados é a ocorrência de “erros” de sinalização química. Para o controle destes “erros”, é importante a inibição da síntese destes sinalizadores.

Nisto, os AIEs são muito mais eficientes que os AINEs, devido a sua atividade inibitória de muitos destes mediadores. Ambos, tanto AINEs como AIEs, possuem atividade inibitória sobre a síntese de eicosanóides. No entanto, os segundos, além desta atividade, também, influência a produção do mediadores peptídicos da inflamação anteriormente citados.

PHARMACIA BRASILEIRA - Por que, então, existem, no mercado, tantos antiinflamatórios não-esteroides, se o mecanismo de ação é o mesmo?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - A princípio, a pergunta deveria ser “por que, ainda, existem tantos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) no mercado?”. Mas, respondendo a sua pergunta, em quase totalidade

das doenças conhecidas, a resposta inflamatória está presente ou, ao menos, existe a participação direta ou indireta dos mediadores inflamatórios, com destaque para as citocinas iniciadoras da inflamação.

Como faz parte desta resposta a síntese e liberação no meio de mediadores com propriedades álgicas (desencadeadoras da dor inflamatória) e pirogênicas (desencadeadoras da febre) somente seria justificável o uso dos AINEs como drogas sintomáticas voltadas para o alívio destes sinais e sintomas. Como lesões de tecidos periférico, na maioria das vezes, estão acompanhadas de dor e são significativamente mais freqüentes que as atopias cutâneas e respiratórias, o primeiro motivo da existência deste grande número seria este. Um segundo é que os processos infecciosos, como os das vias respiratórias, urinárias, intestinais, dentre outras, são da mesma forma mais frequentes que doenças de fundo alérgico.

Como os processos infecciosos geralmente são acompanhados de febre, os AIEs são, também, utilizados nestas situações. Enfim, o grande número de AINEs existentes decorre do fato de situações práticas que requerem sua administração serem mais frequentes que as situações que demandam o uso dos AIEs.

Devemos considerar, no complemento desta resposta, os motivos anteriormente discutidos: os AINEs e AIEs são drogas de grupamentos farmacológicos distintos e, portanto, possuem indicações terapêuticas distintas.

Agora, para responder a pergunta restrita que sugerimos no início ("por que, ainda, existem tantos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) no mercado?"), é necessário compreendermos a evolução do pensamento a respeito da inflamação, a partir de uma perspectiva histórica científica e das características e estratégias do mercado de medicamentos.

No passado mais distante, os principais sintomas desencadeados pela resposta inflamatória (febre e dor) eram vistos como um estado patogênico em si. Evoluiu em um passado próximo para o pensamento de

que eram apenas manifestações sintomáticas de um processo.

Atualmente, já está comprovado que, apesar de desagradáveis, estes sinais e sintomas (principalmente, a febre e o edema local), também, contribuem para a defesa e recomposição de tecidos do organismo. Desta forma, é injustificável, à luz do conhecimento científico atual, a maioria das utilizações que ainda se faz destas drogas.

Para não alongarmos muito a resposta, com relação aos efeitos benéficos da febre, recomendo a leitura de um artigo de 2004, de autoria da Dra. Lenita Wannmacher e Dra. Maria Beatriz Cardoso Ferreira, que está publicado no site da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) e pode ser acessado no link http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_URM_FEB_0804.pdf.

Poderíamos, aqui, citar inúmeros outros trabalhos sérios, publicados nas mais respeitadas revistas científicas, que criticam o uso abusivo de AINEs nos estados febris. No entanto, o artigo "Febre: mitos que determinam condutas" é uma síntese muito bem feita da maioria deles, conta com o aval científico tanto da OPAS, como do Ministério da Saúde do Brasil e deixa claro que a utilização em demasia dos AINEs como antitérmicos se fundamentam muito mais em mitos do que em constatações científicas.

Nele, está bem claro que as evidências contemporâneas apontam que a hipertermia pode ser manifestação de defesa orgânica, não devendo ser prontamente atacada na ausência de comprometimento do estado geral do paciente.

Com relação ao edema, excetuando os cerebrais, pulmonares, cardíacos e viscerais, não existe justificativa alguma para a sua inibição na ausência de dor. Sabendo que no foco de uma lesão estão se processando, ao mesmo tempo, a defesa do organismo e o processo de reconstrução do tecido, fica bastante óbvio que a vasodilatação e o aumento da permeabilidade são positivos para o aporte local de fontes energéticas e de nutrientes para que ambos os processos evoluam a termo.



Também, o aumento da permeabilidade vascular, associada à expressão de proteínas de adesão na luz do vaso pelas células endoteliais, são os dois fenômenos que possibilitam a transmigração leucocitária para a região lesada. Ou seja, sem sua ocorrência, a defesa não se processaria. Restaria apenas a justificativa do efeito analgésico destas drogas. No entanto, na maioria das situações em que estes medicamentos são prescritos, existe a ausência deste sintoma ou, ao menos, sua manifestação se encontra em patamares suportáveis.

Com relação à influência das características e estratégias do mercado de medicamentos sobre a permanência deste grande número de drogas anti-inflamatórias e seu uso indiscriminado, infelizmente, o que se observa, através das propagandas voltadas para profissionais de saúde ou para o público leigo, é a alimentação dos mitos descritos no artigo citado, anteriormente.

Em muitas situações, as drogas anti-inflamatórias são de extrema utilidade, como no caso da artrite reumatóide, mas gosto de afirmar que, ao invés de tantos anti-inflamatórios, em muitas situações, seria preferível a existência de drogas inflamatórias que não gerassem dor ou febre.

PHARMACIA BRASILEIRA - Todos os anti-inflamatórios são capazes de desencadear as mesmas reações adversas?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - Se sua pergunta refere-se somente aos medicamentos pertencentes ao grupamento farmacológico dos AINEs, a resposta é negativa. Não caberia, aqui, discutirmos uma a uma as diferenças de mecanismos de ação de cada um dos de seus subgrupos.

“Quando se fala em interação medicamentosa, o primeiro pensamento é que este é um fenômeno, sempre, indesejado. Em algumas situações, com bom conhecimento de Farmacologia e Fisiopatologia, é possível tirar proveito dela em benefício do paciente”

(FARMACÊUTICO CARLOS ALBERTO BALBINO).

A simples constatação de que os três mecanismos básicos pelos quais os AINEs atuam são a inibição das COXs por mecanismos irreversíveis; inibição competitiva reversível e inibição não competitiva reversível demonstra que devemos esperar que as reações adversas sejam, também, distintas entre cada um dos AINEs.

Se estiver se referindo a diferenças das reações adversas entre AIEs e AINEs, a amplitude de efeitos fisiológicos do primeiro e ausentes no segundo, que discutimos anteriormente, deixam claro que os efeitos paralelos entre estes dois tipos de drogas são muito distintos. Outro fator que diferencia os efeitos adversos entre os dois grupamentos são seus alvos farmacológicos nas vias bioquímicas de síntese dos eicosanóides. Como alvo dos AINEs são as prostaglandinas sintetases (COX-1, COX-2 e COX-3). Como os produtos finais das vias de síntese destas enzimas (prostaglandinas, prostacilinas e tromboxanos) possuem atividades funcionais que independem da instalação da inflamação, a sua inibição causará em paralelo impacto sobre a fisiologia normal de estruturas distantes e não relacionadas com o foco inflamatório.

Apenas exemplificando: (1) no estômago, as prostaglandinas são indutoras da síntese e secreção do muco protetor que impede a ação do ácido clorídrico e das enzimas proteolíticas sobre a parede estomacal. Sob a ação

dos AINEs, ocorre diminuição desta proteção. (2) As prostaglandinas atuam, regulando o fluxo sanguíneo para os rins, promovendo a vasodilatação da artéria renal. Sob ação dos AINEs, o fluxo sanguíneo renal é dificultado, pois ocorre vasoconstrição.

Em quadros de insuficiência renal, isto pode assumir proporções desastrosas. (3) A prostaglandina F2 α possui importante papel nas contrações uterinas, durante o trabalho de parto. O uso de AINEs, que atuam por mecanismos irreversíveis de inibição das COXs (ex.: salicilatos), na fase final da gravidez, pode comprometer o trabalho de parto.

A ação anti-inflamatória dos AIEs dá-se, através da indução da expressão do gene da lipocortina que, depois de sintetizada, inativa a fosfolipase A2. Assim, além de produzir efeitos paralelos semelhantes aos dos AINEs, também, influenciam as ações fisiológicas dos derivados da via das lipooxigenase (ex.: leucotrienos).

Desta forma, os efeitos adversos esperados pela ação dos AIEs estão relacionados à inibição das atividades fisiológicas das prostaglandinas, prostacilinas, tromboxanos e, também, dos leucotrienos. Além disto, está nos efeitos hormonais dos AIEs a gênese de alguns tipos de diabetes e hipertensão; do ganho de peso iatrogênico, da insuficiência adrenal, de algumas formas de úlceras pépticas, do surgimento de sangramentos digestivos, de estrias no abdome, da osteoporose (provavelmente, por antagonizar efeitos da vitamina D), do surgimento de edemas, da hipotassemia, da necrose da cabeça do fêmur; do excesso de pelos no corpo, da obesidade tipo central, com o tronco obeso e membros finos, dentre outros.

PHARMACIA BRASILEIRA - Quais são as reações adversas mais graves?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - No caso dos AIEs, além das exemplificadas na resposta anterior, merecem destaque a urticária, agranulocitose e a aplasia medular induzida pela dipirona; a síndrome de Reye, uma doença grave, de rápida progressão e, muitas vezes, fatal, que acomete o cérebro e

o fígado, e que ocorre em crianças (mais freqüente, quando abaixo de três anos), fazendo uso de salicilatos associados a uma infecção viral; a hepatotoxicidade ao paracetamol (também, mais frequente em crianças), e os sangramentos difusos, principalmente, em pacientes sob terapia com anticoagulantes (warfarin, o mais freqüente) ou em casos de dengue.

As gastropatias induzidas por AINEs, além da erosão da mucosa estomacal já discutida, incluem, ainda, esofagite, hemorragia digestiva e reativação de doença inflamatória intestinal. Estas lesões revelam-se, através de náuseas e vômitos, dor gástrica e, em alguns casos, diarreia ou a presença de sangue nas fezes.

Sobre os rins, são mais frequentes a nefrite intersticial, insuficiência renal aguda, retenção de Na⁺ e edema difuso. Sob o aparelho cardiovascular a descompensação de insuficiência cardíaca (IC) e aumento do risco de eventos aterotrombóticos (especialmente os coxibs). Além destas, existem, ainda, relatos de desenvolvimento de urticária, angioedema e eritema polimorfo-Stevens Johnson com praticamente todos os AINEs.

Com relação aos corticóides hormonais (AIEs ou corticóides), como já respondido, soma-se a maioria destes efeitos adversos aos seus efeitos hormonais. Dentre os efeitos adversos hormonais, merecem destaque o desenvolvimento de miopatia, retenção de Na⁺ e H₂O (resultando em edema e hipertensão arterial sistêmica-HAS), diabetes sacarino, catarata subcapsular posterior, aumento de pressão intra-ocular e, em crianças, retardo do crescimento.

A sua utilização, por mais de duas semanas, mesmo em pequenas doses, facilita a instalação de infecções pelos mais variados agentes, supressão da glândula supra-renal (insuficiência) e necrose aséptica de ossos. Sua utilização mais prolongada pode desencadear distúrbios psiquiátricos e Cushing iatrogênico.

PHARMACIA BRASILEIRA - A segurança apresenta-se como um item importante no perfil do medicamento, ao lado de sua eficácia. A segurança é o principal indicador do sucesso mer-

cadológico de um antiinflamatório, no período pós-marketing?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - Apesar de a resposta a esta pergunta ser sim, algumas considerações devem ser feitas para melhor aproveitá-la à luz dos conhecimentos mais recentes. Também, não restringirei a minha resposta aos anti-inflamatórios, visto que aquilo que ocorre com este grupamento farmacológico no quesito segurança acontece, também, com todas as demais drogas.

Inicialmente, devemos considerar que, tendo como base as definições de segurança e de marketing, é fácil perceber que é impossível as duas palavras caminharem juntas. Enquanto segurança pressupõe cercar um "tema" com todas as variáveis possíveis, inclusive com aquelas cujas possibilidades e impactos possam aparentemente ser desprezível, o objetivo do "marketing" é o de "dourar a pílula".

No caso específico do medicamento, para alcançar o sucesso mercadológico, não é rara a omissão de variáveis, não só com possibilidades pequenas, mas também de algumas que, no período pós-marketing, a farmacovigilância constata uma frequência considerável.

Nestas situações, geralmente a droga é retirada do mercado, nesta fase. Acredito que nenhum pesquisador, docente ou profissional de saúde reúna condições de conhecimento o suficiente para ser categórico, ao afirmar que uma substância química (no caso um medicamento), quando introduzida em um sistema biológico, como o humano, seja totalmente segura. Quem faz isto, geralmente, ou não conhece a verdadeira dimensão dos sistemas biológicos e, portanto, é ingênuo, ou tem algum tipo de interesse, ao fazer tal afirmação.

No cerne da dinâmica dos sistemas biológicos, encontram-se três tipos de moléculas: o DNA, o RNA e as proteínas. Estas últimas estão representadas, principalmente, na forma de proteínas estruturais, bombas e canais iônicos, fatores de transcrição, enzimas, receptores ou ligantes, dentre outras propriedades funcionais, e seu verdadeiro número e

diversidade, ainda, não são de total conhecimento da ciência.

Basicamente, são estas proteínas os principais alvos farmacológicos da maioria dos medicamentos, hoje, utilizados na clínica médica. Sabendo que, até que se prove o contrário, a sequência dos aminoácidos de todas as proteínas é determinado pelos genes que compõe o genoma de cada espécie, devemos considerar que, há apenas dez anos, mais precisamente em fevereiro de 2001, foram publicadas as duas primeiras versões, preliminares, do genoma humano pelas revistas *Nature* e *Science*, respectivamente, por Eric Steven Lander e John Craig Venter.

A complexidade verificada no genoma humano colocou em cheque, pela primeira vez, a noção simples e unidirecional do gene como o ente exclusivo portador de informações, como proposto pelo norte-americano James Watson e o britânico Francis Crick em 1953.

O primeiro trabalho voltado para estimativas do número de genes que o genoma humano abrigava foi publicado, no ano 2000, por Phil Green e Brent Ewing, da *University of Washington*. Através da comparação de um grupo de porções do DNA, denominadas de *Expressed Sequence Tags* (ou ESTs), com genes já identificados no cromossomo 22 e sequências de mRNA obtidas do GenBank estimaram que aproximadamente 35.000 comporiam o genoma humano.

Em trabalho posterior, ainda em 2000, Feng Liang e seus colaboradores estimaram a existência de um número quase três vezes superior a este, aproximadamente 120.000 genes. Mais recentemente, inúmeros trabalhos tentando estimar o número de genes existentes no genoma humano vem sendo publicados.

Neste particular, é importante ressaltar que, mesmo após a publicação da sequência completa do genoma humano, o número de genes presentes em nosso genoma continua indeterminado, e vem se mostrando crescente nos trabalhos mais recentes.

Mesmo sabendo que muitos genes não são transcritos, já dá para se ter



idéia da plêiade de proteínas com as quais um medicamento pode interagir. É muito mais provável que, diante de um número tão grande de proteínas, uma substância química (medicamento) em um sistema fechado (organismo humano) interaja com mais que uma delas, do que com apenas uma, como divulgado na maioria dos livros técnicos.

Apesar de didática e pedagogicamente ser importante, esta visão linear transmitida pelos livros de Farmacologia, durante a fase de aprendizado, não é menos importante reconhecer que esta é apenas uma parte da verdade do modo de ação, não apenas das drogas com atividade anti-inflamatórias, mas também para todas as demais drogas.

Retornando à discussão da segurança dos medicamentos, é comum a existência de drogas com elevada eficácia para uma determinada doença que nem chegam a entrar no mercado devido à sua baixa segurança. Outras são clinicamente utilizadas, apesar de sua baixa especificidade e, portanto, pequena margem de segurança, como, por exemplo, as antineoplásicas.

Isto demonstra que a segurança está intimamente relacionada com o risco-benefício. No exemplo citado, os antineoplásicos se enquadram em grupamento farmacológico de risco. No entanto, os benefícios de sua utilização são imensuráveis.

Uma terceira possibilidade é a droga aparentemente ser segura e, no período de pós-marketing, mostrar-se extremamente tóxica. Os exemplos clássicos disto foram o uso da talidomida,

na década de 60, e, mais recentemente, dos inibidores seletivos da COX-2.

Este tipo de engano é comum e todo o cuidado é pouco, quando tratamos da interferência de substâncias químicas sobre sistemas biológicos. Mesmo com toda a tecnologia científica e todo o conhecimento acumulado, temos que ser humildes e internalizar que aquilo que sabemos sobre os mecanismos da vida, ainda, é apenas uma pequena parte de toda a verdade.

Todas as vezes que é introduzido um medicamento em um organismo, é sempre possível o surgimento de reações “inesperadas”, até porque, além da existência de diferenças geneticamente determinadas entre os indivíduos, a sua condição fisiológica, também, é influenciada por hábitos sociais, nível socioeconômico, sócio-cultural, meio ambiente e tipo de trabalho dentre muitas outras variáveis.

PHARMACIA BRASILEIRA - Como a farmacovigilância acompanha o comportamento dos anti-inflamatórios não-esteroides, no Brasil?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - Apesar de ser uma atividade fundamental para a segurança do usuário e da população, podemos afirmar, com muita segurança, que, no Brasil, oficialmente, a farmacovigilância está vivendo a passagem da infância para a pré-adolescência. Tem apenas 12 anos.

Apesar de “subnutrida”, na primeira infância, tem se mostrado uma pré-adolescente muito vigorosa e com um futuro sadio e promissor. Mas, continuando na mesma analogia, ela, porém, padece de uma crise de identidade e sofre pela indefinição de paternidade.

A primeira tentativa de estabelecer um sistema oficial de farmacovigilância foi feita, através da edição da Portaria 40/95, do Ministério da Saúde, somente em Maio de 1995. Neste período, o Dr. Adib Jatene era o titular da pasta da Saúde, e à frente da Secretária da Vigilância Sanitária encontrava-se o Dr. Elivaldo Carlini. A referida Portaria instituiu a Comissão de Farmacoepidemiologia, com o objetivo de propor um Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Apesar das intempéries enfrenta-

das pela Comissão, o projeto para o estabelecimento de um Sistema Nacional de Registro de Reações Adversas (abreviadamente SINARRA), com o subsistema RAM (Reações Adversas aos Medicamentos) foi concluído. Porém, com a mudança de Ministro da Saúde, a idéia foi inexplicavelmente abandonada.

Esta temática somente retornou à pauta do Ministério da Saúde, três anos após, com a edição da Resolução 001, de 26/04/99, que oficializou Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Em seu 15º artigo, atribuiu as competências da Gerência-Geral do Sistema Nacional de Registro de Reações Adversas (SINARRA).

Com pouco mais de um ano, a Portaria Nº 593, de 25 de agosto de 2000, criou o Núcleo de Vigilância em Eventos Adversos e Queixas Técnicas e dentro dela a Unidade de Farmacovigilância, com as suas atribuições e competências. Em menos de um ano, a Portaria nº 306, de 13 de julho de 2001, atribui novas competências à Unidade de Farmacovigilância.

Um mês após, uma nova alteração no Regimento interno da Anvisa é feito pela Portaria Anvisa Nº 306, de 13/07/2001, sendo criada a Gerência-Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós-Comercialização, que conta com uma Unidade de Farmacovigilância.

Em agosto de 2001, o Brasil foi admitido no Programa Internacional de Vigilância de Produtos Farmacêuticos da OMS como o 62º País Membro oficial. Nesta ocasião, foi instituído um Centro Nacional de Farmacovigilância, por meio da Portaria nº 696, do Ministério da Saúde. Através dela, foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa.

Em paralelo ao CNMM, o Ministério da Saúde, desde 1980, já conta com o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX). Este órgão ou organismo é responsável pela sistematização e divulgação das informações oriundas da rede formada pelos 37 Centros de Informação e Assistência Toxicológica distribuídos pelo País.

Dentre outros itens com risco à saúde coletiva, de certa forma, também, atua como importante fonte de coleta e divulgação de dados importantes na área de farmacovigilância.

Existem, também, organizações alternativas que se incumbem de recolher, sistematizar e divulgar informações sobre os riscos oferecidos pelos medicamentos. Com o intuito de atuar como fontes alternativas deste tipo de informação, a primeira organização extra-oficial criada foi o CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas), fundado, em 1978, e que, atualmente, vem desenvolvendo atividades no campo de epidemiologia das substâncias psicoativas e trabalhos com Plantas Medicinais.

Além deste, merecem distinção a Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (Sobravime) e o Centro Brasileiro de Informações Sobre Medicamento (Cebrim), fundado, em 1992, e sediado no Conselho Federal de Farmácia.

Através dele, foi estabelecida uma rede de centros de informações estaduais denominado de Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos. Esta rede atualmente é a que possui maior capilaridade dentre as extra-oficiais, por estar presente na maioria dos Estados. Ao contrário disto, a rede oficial do Ministério da Saúde possui núcleos estaduais somente nos Estados do Ceará, Bahia, Goiás, Paraná, Rio de Janeiro e São Paulo.

Apesar da existência destas iniciativas, hoje, a farmacovigilância, não só de drogas anti-inflamatórias, mas de todos os medicamentos, ainda, está alicerçada na notificação voluntária de profissionais ou na informação passiva do usuário.

Os medicamentos, sem exceção, são produtos químicos que, pelas suas finalidades, comprovadamente, possuem efeitos tóxicos. Assim, a inexistência de uma busca sistemática da ocorrência destes efeitos na população é extremamente perigosa para a saúde pública. Para melhor compreensão disto, segundo dados publicados pela empresa *ComputerWord e Active*, ambas especializadas em sistemas de automação

e informatização para a indústria farmacêutica, o setor produz cerca de dois bilhões de unidades de medicamentos, por ano.

Se considerarmos um prazo de validade médio para os medicamentos de três anos, podemos estimar que o número de unidades em circulação seja da ordem de pelo menos o dobro da produção anual. Tamanha quantidade de produtos com potencial "tóxico" sem um sistema formal de acompanhamento é assustador. Isto se torna mais grave, ainda, quando eles são objeto de incentivo ao consumo, através de propagandas, e o lucro de sua venda, o meio de subsistência de empresas produtoras, distribuidoras e de varejo.

Estima-se que o mercado farmacêutico mundial irá atingir \$1.1 trilhões de dólares com um crescimento de 5/8%, até 2014. Certamente, este crescimento será de proporções maiores, no Brasil, com os programas governamentais instituídos, que possibilitam o acesso aos medicamentos a parcelas da população que, há poucas décadas, não faziam parte do mercado.

Apenas aproveitando a oportunidade, penso que a distribuição gratuita de alguns itens de medicamentos, através do Programa Farmácia Básica, apesar de serem dispensados sob prescrição médica, inclui um risco velado e pouco discutido de intoxicações medicamentosas. Este risco existe unicamente pela ainda prevalente fragilidade das estruturas de farmacovigilância que deveria estar acompanhando as toneladas de medicamentos que estão sendo gratuitamente distribuídos.

Para fortalecimento deste pensamento, um estudo realizado com as estatísticas de mortalidade americanas, em 2005, mostrou que os medicamentos causaram ou contribuíram para a ocorrência de mais de 25 mil óbitos.

No caso brasileiro, segundo as estatísticas divulgadas anualmente pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), os medicamentos, desde 1999, são as principais causas de intoxicação e de óbitos registrados, no País. Entre as drogas que

figuram entre os principais responsáveis por intoxicações estão os benzodiazepínicos, os antigripais (que na maioria das vezes tem um AINE na sua composição), os antidepressivos e os anti-inflamatórios.

O Sinitox alerta, ainda, que os grupos populacionais mais vulneráveis aos efeitos tóxicos dos medicamentos são as crianças menores de cinco anos (29%) e as mulheres, atingidas em 63% dos casos e em 65% dos óbitos registrados. O curioso é que na página da farmacovigilância da Anvisa (VIGIPOS), no campo "Alertas de Farmacovigilância", e nem em outros locais do site da Anvisa, constam registro de reações adversas aos AINEs.

O segmento dos AINEs, no mercado farmacêutico brasileiro, historicamente, esteve entre os primeiros mais comercializados, ao lado dos antibióticos e hormônios (provavelmente, devido aos anticoncepcionais).

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 anti-inflamatórios estão em primeiro lugar. Depois dos AINEs, vieram os antidepressivos e estimulantes, em segundo, e os cardiovasculares, em terceiro.

Observe-se que analgésicos e antitérmicos componentes da primeira classe possuem vários medicamentos de venda isenta de prescrição. Implicando diretamente a responsabilidade dos farmacêuticos por este quadro.

Acredito que os técnicos da Anvisa estão atentos para a grande oportunidade de estruturação de um sistema refinado de farmacovigilância que pode ser idealizado, a partir da rastreabilidade dos medicamentos atualmente em pauta. Como está previsto o acompanhamento dos medicamentos por unidade de comercialização, o simples cruzamento deste banco de dados com o dos usuários do SUS pode, também, nos informar quem consumiu um determinado medicamento.

A partir deste momento, é necessário apenas o acompanhamento do

Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Ano. Brasil, 1999 a 2008

Agentes	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Medicamentos	19882	22121	20534	20996	24057	25170	27191	34716	34068	26384
Agrotóxicos/Usos Agrícola	4674	5127	5284	5717	6072	6103	6249	6346	6260	4074
Agrotóxicos/Usos Doméstico	2635	2787	2517	2328	2590	2292	2975	3646	3451	2820
Produtos Veterinários	538	589	973	1018	1319	1096	1020	1183	1220	1084
Raticidas	3164	3629	5110	5044	5085	4451	4404	4732	446	2936
Domissanitários	6168	6762	6777	6773	6979	6832	8399	12447	12551	10554
Cosméticos	685	735	766	695	761	822	1058	1350	1439	1286
Produtos Químicos Industriais	5063	5399	4589	4761	4628	4750	5325	6461	6600	5526
Metais	352	282	702	843	864	552	753	627	602	395
Drogas de Abuso	2054	1180	1492	2127	2676	2931	3587	4477	3872	3855
Plantas	1759	1606	1672	1750	1990	1704	1959	1878	1657	1303
Alimentos	639	589	812	544	547	851	1073	1529	1449	738
Animais Peçonhentos	15538	16155	17433	18779	20753	22294	25603	24538	23710	17587
Animais Peç./Serpentes	4584	4292	4731	5344	6303	6123	5290	5332	5000	3189
Animais Peç./Aranhas	2435	2580	3230	3549	3745	3925	4708	4592	4677	2937
Animais Peç./Escorpiões	5907	6307	5895	7111	7426	7965	9471	8456	7903	6912
Outros Animais Peç./Venenosos	2612	2976	3577	2775	3279	4281	6134	6158	6130	4549
Animais não Peçonhentos	4124	3733	4304	4697	4852	5399	5423	4572	4743	3178
Desconhecido	1979	1345	1398	1613	1872	2112	2798	5139	4561	1957
Outro	759	747	830	1001	954	1400	1641	1644	1774	2248
Total	70613	72786	75293	78692	85999	88759	99458	115265	112403	85925

Óbitos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Ano. Brasil, 1999 a 2008

Agentes	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Medicamentos	50	76	57	66	135	88	101	107	90	87
Agrotóxicos/Usos Agrícola	154	141	157	150	185	164	202	190	208	144
Agrotóxicos/Usos Doméstico	16	8	6	10	17	13	5	4	7	6
Produtos Veterinários	8	5	7	8	11	9	3	7	6	4
Raticidas	46	59	94	89	69	56	60	62	45	47
Domissanitários	9	8	15	10	15	11	7	12	5	7
Cosméticos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Produtos Químicos Industriais	31	20	12	16	23	26	31	23	22	21
Metais	2	-	-	-	-	1	3	1	3	2
Drogas de Abuso	21	7	13	11	34	34	58	42	65	60
Plantas	3	5	1	-	9	2	3	5	3	2
Alimentos	1	2	1	4	1	1	4	1	2	-
Animais Peçonhentos	36	25	41	46	51	41	48	29	52	33
Animais Peç./Serpentes	15	12	20	20	25	22	21	15	22	15
Animais Peç./Aranhas	2	1	2	2	3	-	-	1	4	-
Animais Peç./Escorpiões	9	9	13	19	19	13	16	8	18	14
Outros Animais Peç./Venenosos	10	3	6	5	4	6	11	5	8	4
Animais não Peçonhentos	-	-	4	1	-	2	1	-	1	-
Desconhecido	31	16	21	13	28	23	37	29	19	18
Outro	15	8	4	6	5	9	5	7	9	8
Total	423	377	433	431	580	481	568	520	538	441

FONTE: Seminário Nacional contra o uso de Agrotóxicos - Escola Florestan Fernandes Guararema-SP - 2010
Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas - SINITOX - Autoria: Rosany Bochner

paciente para a observação do possível desenvolvimento de reações inesperadas. Se o Ministério da Saúde, ainda, não percebeu esta possibilidade, fica, aqui, registrada a nossa sugestão.

PHARMACIA BRASILEIRA - Anti-inflamatórios interagem com vários grupos de medicamentos. O senhor pode dar exemplos de interação clinicamente significativa?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - Quando se fala em interação medicamentosa, o primeiro pensamento é que este é um fenômeno, sempre, indesejado. Em algumas situações, com bom conhecimento de Farmacologia e Fisiopatologia, é possível tirar proveito dela em benefício do paciente.

Algumas interações, de tão úteis, terminaram por ser incluídas como alternativa farmacoterapêutica de uso mais frequente que o das duas drogas, isoladamente. Exemplo clássico deste tipo de interação é a associação de sulfametoxazol e trimetoprima em concentrações definidas (também, chamada cotrimoxazol).

Em recente trabalho do Centro de Patogênese Molecular da Faculdade de Farmácia de Lisboa, foi constatado que os AINEs ibuprofeno, ácido acetilsalicílico e o seletivo para COX-2 rofecoxib conseguem induzir diretamente, *in vitro*, a morte de *Mycobacterium smegmatis* e *Mycobacterium tuberculosis*.

Apesar de não ter sido totalmente desvendado por qual mecanismo microbicida estes AINEs são líticos para o *M. tuberculosis*, em trabalho posterior, foi feita a associação de cada um deles com pró-drogas da pirazinamida.

Nesta segunda investigação, concluiu-se que a associação deste tuberculostático com cada um dos três AINEs testados era sinérgica, ou seja, a intensidade da resposta microbicida, quando eram associadas às duas drogas, era maior que a somatória das respostas obtidas com cada uma delas, isoladamente.

Este resultado obtido, em Portugal, é apenas um dentre muitos exemplos da utilização dos conhecimentos de Farmacologia e da interação entre

drogas que, futuramente, poderá ser utilizado a favor dos pacientes portadores de tuberculose.

Outras interações benéficas, corriqueiramente utilizadas na prática clínica, são a existente na associação da dipirona sódica com ácido acetilsalicílico. Ao serem administradas, simultaneamente, o resultado clínico observado é a potenciação da ação analgésica de ambos. Resultado semelhante é obtido nas combinações de medicamentos anti-hipertensivos com mecanismos de ação diferentes, utilizadas para o tratamento da hipertensão arterial severa.

Atualmente, um dos aspectos pouco observados, quando se fala em interações entre medicamentos, é a influência que os novos sistemas de liberação de drogas exercem sobre a farmacodinâmica dos princípios ativos. Em algumas situações, a causa da ineficácia de um tratamento, ou o surgimento de efeitos colaterais incomuns, pode ter como causa apenas o tipo de veiculação utilizada para os princípios ativos dos medicamentos.

Com relação às interações medicamentosas indesejadas, todas são clinicamente significativas, dependendo da condição fisiológica ou fisiopatológica do paciente. Para melhor compreensão disto, pode ser tomado como exemplo o uso profilático de salicilatos como anti-agregante plaquetário.

Em pacientes com distúrbio cardíaco já diagnosticado e controlado, a associação do ácido acetilsalicílico não implicará em grandes problemas, quando em concomitância forem administradas drogas que diminuam a sua absorção com consequente diminuição das suas concentrações séricas.

No entanto, após um acidente embólico ou isquêmico, qualquer interferência sobre a sua absorção, que diminua sua concentração sanguínea ou sua atividade anticoagulante, pode ser letal. No caso da associação de salicilatos com drogas que aumentam a sua concentração sérica, o resultado pode ser banal para alguns indivíduos. Porém em portadores de doenças que induzem a fragilidade vascular, plaquetopenia ou em portadores de doenças

hemorrágicas, esta interação pode levar a complicações muito sérias.

Assim como todas as pessoas, os portadores de doenças que levam as condições fisiopatológicas citadas, não estão isentos de sentir dor e ter episódios febris. Continuando neste mesmo exemplo, tanto no local de trabalho como no meio ambiente, é possível a inalação crônica de poluentes com atividades anticoagulantes.

Nestes pacientes, um simples comprimido de ácido acetilsalicílico, também, poderá desencadear consequências semelhantes às observadas na situação anterior. Esta última é uma das situações com fortes tendências de ser classificada como reação idiossincrática, sendo que, na realidade, o ocorrido com o paciente resultou da interação entre um poluente inalado com salicilato.

Após entendidos estes exemplos, torna-se evidente que não se pode afirmar que a interação "A" ou "B" não é clinicamente significativa sem, antes, ser feita uma criteriosa avaliação de todas as variáveis que podem estar envolvidas.

Os mecanismos de interações medicamentosas não possuem uma classificação precisa e unifatorial. Geralmente, seus mecanismos são mais complexos do que didática e pedagogicamente nos são apresentados e, nem sempre, são compreendidos na sua totalidade. A reação final, clínica ou laboratorialmente observada, pode ser, ainda, o resultado da ocorrência de mais de um mecanismo de forma simultânea.

Para melhor entendimento das interações medicamentosas indesejadas, é necessário relembrarmos os princípios, a natureza, as propostas de mecanismos e, com base nelas, os tipos de interações medicamentosas teoricamente conhecidas ou aquelas comprovadas na prática clínica-terapêutica.

A primeira de todas as possibilidades são as reações droga-droga, que ocorrem devido às propriedades químicas e físico-químicas de cada uma das moléculas dos medicamentos envolvidos. São mais frequentes, antes da administração das drogas e no momento que uma é posta em contato com a outra.

Devido a isto, são frequentes nas

misturas destinadas ao uso endovenoso. São, também, conhecidas como incompatibilidades farmacêuticas, interações físico-químicas ou interação farmacêutica.

As demais possibilidades ocorrem, após a administração da droga, sendo elas as interações farmacodinâmicas (que retrata o que droga faz com o organismo), e as farmacocinéticas (o que exprime o que o organismo faz com a droga).

As interações farmacodinâmicas relacionam-se com os efeitos bioquímicos e fisiológicos das drogas e com o seu mecanismo de ação. Referem-se às situações onde duas ou mais drogas produzem efeitos antagônicos, ou competem pelo mesmo receptor ou estruturas intimamente ligadas a ele. Podem ocorrer em quatro etapas bem definidas: fase de absorção, de distribuição (ou transporte), de metabolização e de excreção.

A **absorção** dos AINEs pode ser reduzida por drogas que diminuam a motilidade do trato digestivo (exemplos: atropina, opiáceos) ou acelerada por drogas procinéticas (exemplo: metoclopramida). O pH pode, também, influenciar a absorção de muitos AINEs.

Os que são ácidos fracos (ex.: salicatos) são mais prontamente absorvidos em meio ácido. Portanto, o seu uso associado aos antiácidos, inibidores da bomba protônica (ex.: omeprazol), bloqueadores dos receptores H_2 da histamina (ex.: cimetidina) ou drogas com características alcalinas intrínseca (ex.: bloqueadores H_2 e barbitúricos) farão com que a sua absorção seja diminuída.

O inverso disto ocorrerá com os AINEs cujas características intrínsecas de suas moléculas é alcalina.

A **distribuição** das drogas é o primeiro fenômeno observado, após serem absorvidas. Somente as drogas livres na circulação, líquidos intersticiais e demais fluidos biológicos exercem a sua atividade. Após serem absorvidos e adentrarem a circulação, os medicamentos rapidamente se ligam a proteínas denominadas de carreadoras, sendo a albumina a principal delas.

Quando duas drogas que utilizam

o mesmo carreador protéico estão circulando, ao mesmo tempo, uma delas pode ter afinidade maior por ele. Isto faz com que esta última droga ocupe, em maior número, o sítio de ligação das moléculas do carreador (ex.: albumina) elevando a concentração sérica da de menor afinidade.

O fenômeno resultante é conhecido como “deslocamento da (ou de) droga”. Exemplos de AINEs deslocadores são a fenilbutazona, aspirina e o paracetamol. De drogas por eles deslocadas são o warfarin, a tolbutamina e o metotrexato.

Em casos de subnutrição ou qualquer outra condição fisiopatológica que diminua a concentração de albumina, é necessário ser feita uma adequação posológica das drogas que circulam ligadas a ela. Este cuidado deve ser observado, também, na presença de uremia que, dentre suas muitas consequências fisiológicas e patológicas, leva ao estabelecimento da acidose metabólica.

Como a conformação terciária de proteínas é muito sensível a alterações de pH, esta condição fisiopatológica pode comprometer o arranjo espacial das proteínas e, conseqüentemente, alterar seu sítio de ligação às drogas, resultando em altas concentrações de drogas livres.

A **metabolização** das drogas é um processo que continuamente esta sendo desempenhado pelos tecidos hepáticos. Para que os metabólitos, medicamentos ou outras substâncias tóxicas sejam eliminadas por via renal ou biliar, é necessário que, antes, se tornem hidrossolúveis.

Esta biotransformação é feita por complexos enzimáticos presentes no fígado, sendo os principais conjuntos de enzimas o citocromo C redutase e o citocromo P 450. O uso continuado de uma substância química (Ex.: medicamento, álcool, drogas ilícitas, anticoncepcionais etc.) que é metabolizada por estas vias, pode induzir a uma hiper ou hipo-expressão dos genes destas enzimas.

Como são muitos os medicamentos que podem ser metabolizados por uma mesma via, aquele que é usado

continuamente (ex.: antihipertensivos arteriais, contraceptivos etc.) pode ter previamente induzido a expressão destas enzimas.

Ao ser administrado um segundo medicamento que é metabolizado pela via cuja expressão foi previamente induzida, a sua metabolização será mais acelerada que o esperado. Como conseqüência, a sua concentração sérica pode cair, em alguns momentos, para abaixo das taxas farmacologicamente recomendadas.

As soluções para esta situação são duas: diminuir o intervalo entre as tomadas, ou aumentar a dose, quando a margem terapêutica da droga permitir esta conduta.

Em situações em que não existiu uma prévia indução do sistema microsossomal, a administração de uma droga associada a uma segunda que é metabolizada pela mesma via, uma delas pode ser metabolizado mais prontamente que a outra. Nesta condição, a concentração daquela de mais difícil metabolização eleva-se, podendo atingir concentrações tóxicas. Isto é particularmente importante para medicamentos com margem terapêutica estreita.

Uma dica bastante simples para presumir qual droga terá a sua metabolização prejudicada e qual será prontamente metabolizada, é observar a concentração molar das duas. Aquela que estiver presente em maior concentração molar terá um maior número de moléculas em suspensão. Obviamente, a probabilidade de um maior número de enzimas estarem ocupadas por ela é mais elevada do que a probabilidade de estarem ocupadas com a de menor concentração molar.

Ou seja, diante dos AINEs, que geralmente são administrados na ordem de miligramas, todas as demais drogas metabolizadas pelos mesmos complexos microsossomais que os metaboliza e que são administradas na ordem de microgramas ou nanogramas possuem poucas chances de ocupar as enzimas metabolizadoras.

Nesta condição, o risco de intoxicação pela droga administrada associada aos AINEs é consideravelmente ele-

vada, por existir uma alta concentração dela livre para exercer sua atividade. Os riscos embutidos nas interações medicamentosas de ocorrência na fase de metabolização das drogas existem tanto com o aumento como com a diminuição das concentrações plasmáticas das drogas envolvidas.

Assim como a diminuição da concentração plasmática de antibióticos acarreta a diminuição da sua biodisponibilidade no foco infeccioso, a elevação da concentração de drogas com pequena margem terapêutica pode ser fatal.

Dentre as diversas possibilidades apresentadas de interações entre AINEs e outras drogas, e que a significância clínica independe de variáveis portadas pelo paciente, a única que está entre as dez mais perigosas e de mais difícil controle é a que ocorre entre os AINEs e a warfarina.

Nesta interação, os riscos de acidentes hemorrágicos graves é extremamente elevado. Isto não torna outras como a hipoglicemia resultante da associação de AINEs com as drogas destinadas ao controle do diabetes. O ácido acetilsalicílico por mecanismos ainda não bem esclarecidos induz a uma hipoglicemia, quando associado à administração de insulina.

Outro hipoglicemiante que, quando administrado, associado aos AINEs, resulta em uma resposta hipoglicemiante senérgica é a sulfoniluréia. Os anti-inflamatórios deslocam-na do seu sítio de ligação às proteínas plasmáticas. Estes efeitos podem assumir gravidade maior quando, além do salicilato, associa-se no mesmo paciente outros medicamentos que possuem como atividade paralela a diminuição da glicemia, como os antibióticos do grupo das sulfonamidas, certos antidepressivos (inibidores da monoamino oxidase), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril), bloqueadores dos receptores da angiotensina II, beta-bloqueadores, octreotido ou álcool.

O lítio é um mineral presente em muitos suplementos dietéticos e, também, utilizado isoladamente no tratamento de distúrbios do humor, como a

psicose maníaco-depressiva (transtorno bipolar). A maioria dos AINEs (excessão feita ao sulindaco) inibem a excreção de renal do lítio, resultando em altos níveis sanguíneos deste mineral.

Outra droga que tem a sua eliminação renal diminuída pela ação dos AINEs é o Metotrexato (4-amino-N10 metil ácido pteroglutamico). Esta droga é estruturalmente similar ao ácido fólico, e atua como um potente inibidor da enzima dihidrofolato redutase. Devido à sua atividade como antifolato, o metotrexato é usado no tratamento do câncer e doenças autoimunes, como artrite reumatóide e psoríase.

Todos seus efeitos colaterais são mercedores de cuidadosa interferência clínica, pois vão desde reações cutâneas até hemorragias cerebrais, além dos hematológicos (pancitopenia), hepáticos e pulmonares. Todos estes efeitos são, na sua maioria, expressão de sua atividade antimetabólica. A interação AINEs metotrexato pode assumir proporções letais em casos de pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência renal.

Muitas plantas medicinais sintetizam um glicosídeo complexo denominado de salicina. Foi a partir dele que, no século XIX, foi isolado o ácido salicílico que posteriormente deu origem ao ácido acetilsalicílico (AAS). Tanto a salicina como o ácido acetilsalicílico exercem suas atividades, após serem metabolizados e liberarem ácido salicílico livre.

Assim, a utilização de plantas medicinais com atividade analgésica e antitérmica deve ser cercada do cuidado de esta não pertencer à família das salicaceae e seu efeito não ser decorrente da presença do glicosídeo salicina entre seus compostos. Isto potencialmente poderia levar ao desenvolvimento dos mesmos efeitos colaterais e mesmas interações medicamentosas esperadas para o ácido acetilsalicílico, embora não existam registros de estudos visando a comprovar esta possibilidade.

Outras interações mais pontuais dos AINEs incluem o prolongamento do tempo de meia vida do azapropazone e fenilbutazona, quando utilizados em associação com salicilatos; a insuficiência renal e hiperpotassemia relatadas em

pacientes recebendo triantereno e indometacina; a diminuição da absorção dos AINEs induzidos na sua associação com a Colestiramina; a inibição dos efeitos anticonvulsivantes da fenitoína por todos os AINEs e do ácido valpróico pelos salicilatos; a elevação das concentrações de digoxina feita por alguns AINEs, e a influência da indometacina sobre os aminoglicosídeos, elevando as concentrações dos antibióticos desta classe em neonatos. Existem, ainda, relatos de AINEs interferindo nas concentrações de ciclosporinas.

Por fim, é importante que fique patente que as prostaglandinas são importantes na modulação da função renal normal, dilatação vascular sistêmica, filtração glomerular, secreção tubular de água e sal, neurotransmissão adrenérgica e, também, influenciam a regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

O bloqueio dos seus efeitos feito pelos AINEs resulta em uma série complexa de eventos que culminam na atenuação dos efeitos de muitos anti-hipertensivos. Podem antagonizar o efeito dos diuréticos tiazídicos, bloqueadores β -adrenérgicos, bloqueadores α -adrenérgicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina, não existindo relatos de interações com os α -agonistas centrais ou os bloqueadores dos canais de cálcio.

Uma das facetas importantes de ser abordada nesta oportunidade que me foi cedida é lembrar que não é raro o uso de AINEs mascarar a evolução de doenças graves. A mais recente constatação neste sentido vem de um estudo norte-americano sugerindo que o uso regular de anti-inflamatórios do tipo não-esteróide, como salicilatos e ibuprofeno, pode reduzir os níveis de PSA no sangue e dificultar a detecção do câncer de próstata.

Particularmente, estou convicto que boa parte das idiosincrasias medicamentosas na realidade é assim classificado devido, em primeiro lugar, ao não entendimento ou conhecimento de interações entre drogas para as quais, ainda, não foram estabelecidas relações estatísticas. Em segundo, pelo negligên-

ciamento dos efeitos colaterais e contra-indicações conhecidas.

PHARMACIA BRASILEIRA - Gostaria que o senhor desse uma atenção especial à interação entre anti-inflamatórios e antimicrobianos e anticoncepcionais.

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - Uma das principais interações entre anti-inflamatórios e antimicrobianos está nas propriedades intrínsecas de ambos. De um lado, para a eficiência e eficácia dos antibióticos, é necessário que a sua concentração no foco atinja a Concentração Inibitória Mínima (CIM).

Os mecanismos naturais da inflamação, de forma sintética, resultam, dentre outros fenômenos, em vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, facilitando, desta forma, que a CIM seja atingida. De outro, as drogas anti-inflamatórias inibem a produção dos mediadores químicos indutores tanto da vasodilatação, como do aumento de permeabilidade. Isto, além de dificultar que os antibióticos alcancem a biodisponibilidade necessária para que sua atividade antimicrobica efetive-se, também limita o aporte energético e de nutrientes à região.

Outra influência negativa existente na associação destes dois grupos farmacológicos vem do fato de

“Não é raro o uso de AINEs mascarar a evolução de doenças graves. A mais recente constatação, neste sentido, vem de um estudo norte-americano sugerindo que o uso regular de anti-inflamatórios do tipo não-esteróide, como salicilatos e ibuprofeno, pode reduzir os níveis de PSA no sangue e dificultar a detecção do câncer de próstata”

(FARMACÊUTICO CARLOS ALBERTO BALBINO).

o aumento da permeabilidade vascular associado à expressão das proteínas de adesão na face voltada para a luz dos vasos sanguíneos pelas células endoteliais serem fenômenos de capital importância para a transmigração dos leucócitos, principalmente, os neutrófilos, da circulação para a região lesada.

Ao ser inibido o aumento da permeabilidade, a transmigração será dificultada, tornando o organismo menos eficiente ao combate dos microrganismos. Complementando este raciocínio, é importante salientar que uma das importantes atividades das prostaglandinas sintetizadas pelas células do foco inflamatório é induzir direta ou indiretamente a expressão dos genes dos mediadores químicos que atuam sobre as células endoteliais, sinalizando para que esta célula expresse as proteínas de adesão.

Em resumo, os anti-inflamatórios influenciam negativamente dois importantes fenômenos da defesa natural do organismo (comprovado que aumenta o tempo para evolução da cura espontânea). Neste contexto, deve, ainda, ser considerado que, no foco infeccioso, outras formas de defesas naturais, também, estão em processo.

As células de defesa estão em intensa síntese protéica (síntese de mediadores químicos e microbicidas) e em algumas, o processo mitótico foi induzido. O bloqueio dos mecanismos vasodilatadores e de aumento da permeabilidade restringe o acesso de fontes energéticas e de nutrientes, que são essenciais para a ocorrência tanto da mitose, como da síntese protéica.

Com relação a possíveis interações entre anti-inflamatórios e anticoncepcionais, não existem evidências suficientes para ser afirmado que existe influência mútua entre estes dois grupos farmacológicos que possam ser significantes. Tem que ser considerado apenas o fato de existir certa “promiscuidade” entre os receptores dos hormônios esteróides ao qual tanto o cortisol como o estrogênio e a progesterona pertencem.

A maioria deles, quando em concentrações elevadas, pode ligar-se aos

receptores de outros hormônios da mesma família. Isto é bastante evidente na Síndrome de Cushing, em que algumas das consequências observadas são a infertilidade e masculinização, traduzida pelo hirsutismo.

Ao contrário dos anti-inflamatórios, existem evidências de que alguns antimicrobianos, de fato, diminuem as concentrações plasmáticas dos contraceptivos, principalmente a rifampicina e a griseofulvina. Também, existem evidências de que efeito semelhante é desencadeado pela Vitamina C.

Como no caso das infecções respiratórias é comum a associação destes três tipos de drogas, talvez daí venha a ideia de que são os anti-inflamatórios os responsáveis por este tipo de evento. Apesar do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas concluir que a tetraciclina, doxiciclina, ampicilina, metronidazol, fluconazol e fluoroquinolonas não afetam os níveis de contraceptivos orais, dadas as graves consequências de uma gravidez indesejada, revisores da literatura tem sugerido uma abordagem mais cautelosa, quando se associa antibióticos ao uso de anticoncepcionais orais, para salvaguardar as poucas mulheres que podem estar em risco de falha do método contraceptivo.

PHARMACIA BRASILEIRA - O senhor tem conhecimento do aumento do consumo de anti-inflamatórios, a partir do controle na venda de antimicrobianos pela Anvisa?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - Oficialmente, os números que constatariam este comportamento, ainda, não foram divulgados. Apesar disto, a imprensa tem noticiado, através de enquetes feitas junto às farmácias e drogarias, que, de fato, isto está ocorrendo. A primeira reportagem, neste sentido, foi veiculada, ainda em dezembro de 2010, no interior de São Paulo, e a primeira deste ano pela, rede Record, em janeiro, no programa “Hoje em dia”. O texto desenvolvido pelo jornalista Thiago Lemos pode ser lido no site www.R7.com, da emissora.

Para quem vivencia o mercado de medicamentos, isto era esperado,

por dois motivos. O primeiro é o, ainda, prevalente pensamento de que os anti-inflamatórios possuem atividades antimicrobicas. Como já dito, a circulação deste mito não está restrita somente à população leiga. O segundo e mais decisivo motivo é de ordem econômica e reside no fato de anti-inflamatórios e antibióticos historicamente terem sido os dois grupamentos farmacológicos mais envolvidos com o comportamento que, criativamente, recebeu o jargão de “empurroterapia”.

Como os antibióticos representavam em torno de 20% a 30% do faturamento das farmácias e drogarias e, a partir da edição da RDC 44/2010, passaram a ter uma restrição maior para a venda, era esperado que esta receita bruta fosse coberta por outros medicamentos. Nada mais providencial e convincente que aproveitar e alimentar a ilusão das atividades antimicrobianas dos anti-inflamatórios.

O Brasil já era um dos campeões mundiais em consumo de anti-inflama-

“Isto (aumento do consumo de anti-inflamatórios, a partir do controle na venda de antimicrobianos pela Anvisa) era esperado, por dois motivos: o ainda prevalente pensamento de que anti-inflamatórios possuem atividades antimicrobicas, e o fato de anti-inflamatórios e antibióticos historicamente terem sido os dois grupamentos farmacológicos mais envolvidos com a empurroterapia”

(FARMACÊUTICO CARLOS ALBERTO BALBINO).

tórios, com predomínio da atividade analgésica. Em 2010, foram gastos pela população R\$ 1,5 bilhão na compra desse tipo de medicamento, e isto, sem considerar as demais indicações recebidas pelos AINEs.

É urgentemente necessário que os órgãos responsáveis pela vigilância sanitária realizem o acompanhamento criterioso da venda das drogas pertencentes a este grupo, fazendo comparações dos volumes vendidos, mês a mês, em 2010, com as vendas, nos mesmos meses, neste ano.

Através da Fundação Brasileira de Ciências Farmacêuticas, estou orientando um grupo de pós-graduandos que desenvolverão este trabalho, no Estado de Rondônia, e provavelmente terei outro grupo, em Porto Alegre. Dado aos impactos que estas drogas podem causar sobre a fisiologia humana, é recomendável que este tipo de trabalho, também, seja desenvolvido, nos demais Estados da União.

PHARMACIA BRASILEIRA - Durante 30 anos, o senhor foi proprietário de farmácia e traz, portanto, uma vasta experiência prática em assistência farmacêutica, além de um vasto conhecimento teórico. Tomando por base essa experiência, é possível traçar um perfil dos usuários que chegavam ao balcão de sua farmácia, sem prescrição médica, para comprar anti-inflamatórios? Quais eram as suas principais queixas? Os anti-inflamatórios que solicitavam eram mesmo os medicamentos corretos para o tratamento de suas doenças?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - Apesar de ser a mesma droga, geralmente, o usuário faz distinção entre analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios. Raramente, o leigo solicita um anti-inflamatório, em caso de dor ou febre. Solicita, sempre, um analgésico ou um antitérmico, respectivamente.

Com relação à solicitação específica de anti-inflamatórios, dois pensamentos eram evidenciáveis: aqueles que pediam um anti-inflamatório devido a uma contusão, e os que solicitavam anti-inflamatórios para solução de infecções banais.

No primeiro caso, quando a dor resultante da contusão alcançar patamares que limitam a locomoção ou o repouso do paciente, a solicitação está correta. Com relação à dor, o farmacêutico deve estar atento há quanto tempo o paciente desenvolveu os primeiros sintomas e, com base na extensão da lesão, estimar, por quanto tempo, ela persistirá.

Isto, porque, atualmente, está bem estabelecido que a estimulação contínua das fibras do tipo “C”, condutoras da nocicepção da periferia até a medula, desencadeia nos núcleos medulares a amplificação dos sinais que são transmitidos aos centros superiores. Este fenômeno é denominado de *potenciação de longo prazo* e é desencadeado pela ativação de receptores medulares do tipo NMDA.

Isto somente ocorre, quando estímulos dolorosos partem da periferia, por períodos prolongados, a partir de um determinado período, que oscila dependendo da extensão da lesão. Para evitar sua ocorrência, é necessário a inibição da geração do estímulo doloroso na periferia, ou inibir o receptor de NMDA na medula.

Na segunda situação, ou seja, a solicitação de anti-inflamatórios para a solução de infecções banais (e que é muito frequente), está totalmente errada pelos motivos anteriormente discutidos. Está bem documentado que cerca de oitenta por cento dos estados infecciosos são autolimitados e evoluem para a cura espontânea, sem a necessidade de uso de qualquer tipo de droga.

Estudo sobre a utilização de AINEs, nestas situações, tem demonstrado que seu uso retarda o período de evolução para a cura espontânea. Apenas exemplificando: se a média de dias para a evolução para a cura é oito dias, com a introdução de AINEs, a média sobe para acima de dez dias.

Talvez, a gênese deste último comportamento esteja em duas frases muito frequentes entre os profissionais de saúde, durante a orientação ao usuário diante de infecções amenas, principalmente, as viróticas. Respeitadas as variações, o contexto geral da frase é: “Caro

paciente, o seu caso não se trata de uma infecção muito grave, sendo desnecessário o uso de antibióticos. Somente um anti-inflamatório pode resolver o seu problema”.

De tanto ouvir frases neste contexto, é esperado que a população tenha internalizado que em situações infecciosas banais, existem benefícios no uso de AINEs. O que a ciência tem demonstrado é exatamente o contrário.

PHARMACIA BRASILEIRA - Dr. Carlos Balbino, a previsão é que a dengue recrudesça, agora, com o fim das chuvas, vez que as águas deixam de ser correntes e passam a ficar empoadas. Dengue e anti-inflamatórios. Isso lhe sugere alguma coisa?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - Apesar de amplamente divulgado, duas coisas necessitam ser enfatizadas em oportunidades como esta: o risco do uso dos AINEs - principalmente os salicilatos - estar associado com a amplificação dos sintomas hemorrágicos e os riscos hepáticos existente na superdosagem de paracetamol.

É importante ser lembrado que apesar da trombocitemia não possuir elevada frequência nas primoinfecções pelos vírus da dengue, ela pode ocorrer e, se associada com uso de AINEs, pode ser agravada. Outro ponto importante a ser lembrado é que, de acordo com o Ministério da Saúde, o vírus DEN-4 ficou 28 anos sem circular, no Brasil, mas, em 2010, foram registrados os primeiros casos, em Rondônia.

Assim, atualmente, podemos considerar a probabilidade de ocorrer infecções pelos quatro sorotipos conhecidos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4). Sabendo da subnotificação de casos e quase três décadas de epidemia, a probabilidade de infecção por mais de uma das cepas do vírus pela mesma pessoa é uma possibilidade concreta.

Como a dengue hemorrágica é desencadeada nestas situações (ex.: primeira infecção por DEN-1 e segunda por DEN-2, DEN-3 ou DEN-4), o risco da forma hemorrágica da doença é elevado, necessitando ser redobrada a atenção, ao ser recomendado os AINEs.

A forma como a indicação de paracetamol para casos esta sendo divulgada tem induzido os leigos, principalmente os mais injustiçados socialmente, a pensarem que esta droga possui propriedades antivirais. Com este pensamento, existe o risco de, diante de dengue com fortes manifestações sintomáticas, o leigo, por conta, aumentar a dose, ou diminuir os intervalos de uso do paracetamol que sabidamente é hepatotóxico.

Já tive oportunidade de orientar pessoas que, além dos tradicionais sintomas da dengue, também, desenvolveram sinais e sintomas de hepatotoxicidade por este fato.

PHARMACIA BRASILEIRA - O senhor coordenou a distribuição de medicamentos, em seu Estado (Mato Grosso do Sul). Com essa experiência, como o vê a dispensação dos AINEs na rede pública de saúde?

Farmacêutico Carlos Alberto Balbino - Com muita preocupação. Apesar de a assistência farmacêutica ter avançado, nas mais de duas décadas de criação do SUS, ainda, está distante da necessária garantia da universalidade de acesso aos medicamentos com qualidade garantida, que foram prescritos de forma racional e dispensados de forma profissional.

Quando assisto a propagandas políticas que falam dos medicamentos, observo que o tratamento dado ao tema é de que se está diante de uma panacéia totalmente desprovida de riscos. Se, de um lado, é importante o Estado prover a população com os medicamentos necessários para a solução dos agravos à saúde, é muito mais importante garantir que ele chegue ao usuário, com a mesma qualidade que saiu do laboratório; é importante que o usuário esteja sendo acompanhado, para se garantir que não ocorrerão as reações adversas comuns a todos os medicamentos; que estes não tenham sido prescritos de forma irracional ou em situações que sabidamente são contra-indicados; e que não estão sendo prescritos em situações onde interações são previsíveis.

O caso particular dos AINEs na rede pública não escapa desta realidade. Este tipo de droga está cercado por uma aura de inocuidade perigosa que envolve, desde os agentes de saúde com formação média, até os profissionais de nível superior, inclusive alguns com pós-graduação.

Todos os aspectos levantados, durante a nossa entrevista, continuam sendo negligenciados, apesar de a maioria das informações, aqui, repassadas ter como suas fontes instituições da Organização Mundial de Saúde, Organização Pan-Americana de Saúde e o próprio Ministério da Saúde.

Tanto anti-inflamatórios esteroidais, como anti-inflamatórios não-esteroidais são utilizados como racionalizador de trabalho e/ou prescritos ou indicados por profissionais não prescritores, muito mais com base em mitos do que à luz da ciência.

Lembro que é estimado que, pelo menos, 4 bilhões de caixinhas contendo substâncias químicas que, comprovadamente, interferem sobre a fisiologia humana, estão circulando, em nosso País, com um acompanhamento oficial sistemático bastante precário. Que, dependendo de como foram transportadas, estão armazenadas e, do destino, fins e objetivos que serão dados a elas, podem se tornar venenos. Que os dados apresentados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) demonstram que, há mais de uma década, os medicamentos figuram como principal causa de intoxicação, sendo sua frequência superior aos acidentes com animais peçonhentos e intoxicações com agrotóxicos.

Fica para todos a pergunta: diante deste quadro de tantas incertezas, a amplificação do acesso ao medicamento, da forma como está sendo feita pelo Governo Federal e através de programas sociais, é tão benéfico e inofensivo à saúde pública como transmitido pela mídia de massa? Não estaríamos, através dele, aumentado a incidência das iatrogenias?

Contatos com o Dr. Carlos Alberto Balbino podem ser feitos pelo e-mail professorbalbino@hotmail.com

EM 2011 SALVADOR SERÁ A CAPITAL DA FARMÁCIA HOSPITALAR E EM SERVIÇOS DE SAÚDE



VIII CONGRESSO BRASILEIRO DE FARMÁCIA HOSPITALAR

- IV Concurso – Título de Especialista em Farmácia Hospitalar
- V Encontro de Professores de Farmácia Hospitalar
- III Encontro Brasileiro de Residências em Farmácia Hospitalar
- I Encontro Sbrafh de Farmácia Clínica Pediátrica

GERENCIAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E QUALIDADE DA ASSISTÊNCIA

**DE 24 A 26 DE NOVEMBRO DE 2011
BAHIA OTHON PALACE – SALVADOR/BA**

- CONFERÊNCIAS
- CURSOS
- MESAS REDONDAS
- PALESTRAS
- SESSÃO ELETRÔNICA DE POSTERES
- FEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
- PRÊMIO SBRAFH DE TRABALHOS CIENTÍFICOS

Acesse agora mesmo o site do Congresso
www.sbrafh.org.br/congresso

Saia na frente e garanta já sua participação no maior Congresso de Farmácia Hospitalar da América Latina:
congresso@sbrafh.org.br - (11) 5083-4297 - (71) 3354-4543/3358-2318

Promoção:



Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde

Organização:



Patrocínio:



Apoio:



Ministério da Saúde



Conselho Federal de Farmácia



Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos



Conselho Regional de Farmácia do Estado de Bahia



Conselho Regional de Farmácia do Estado do Rio de Janeiro

