

Sensibilidade espécie-específica aos anti-inflamatórios não esteroidais: humanos X animais de companhia

[Species-specific sensitivity to nonsteroidal antiinflammatory: humans X pets]

E. Riboldi^{1,2}, D.A. Lima^{2,3}, E. Dallegrave²

¹Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, RS

²Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul - CIT/RS - Porto Alegre, RS

³Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) - Canoas, RS

RESUMO

Este estudo forneceu subsídios para o melhor entendimento das intoxicações pelos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) em humanos e animais de companhia. Os principais focos foram a diferença espécie-específica e os serviços prestados por Centros de Informação Toxicológica. Para tanto, foram utilizados dados referentes às intoxicações por AINES em pessoas, cães e gatos reportadas ao CIT/RS entre 2005 e 2009. Além disso, foram abordados, comparativamente, os dados do *American Association of Poison Centers* (AAPCC) entre 2004 e 2008, bem como as referências na literatura acerca da sensibilidade espécie-específica. Constatou-se que a maioria das intoxicações por AINES, independentemente da espécie, abrangeu o cetoprofeno, o ibuprofeno e o diclofenaco, sendo 54% destes intencionais em humanos, destacando-se o diclofenaco. Em se tratando de animais de companhia, 73% das intoxicações em cães ocorreram pelo diclofenaco, e 60% dos acidentes em gatos foram ocasionados pelo ibuprofeno. Chama-se a atenção para a importância dos Centros de Informação Toxicológica como forma de assistência e prevenção desses acidentes, bem como para a venda indiscriminada desses fármacos, aliados à medicação extraprescrição – que leva, na maioria das vezes, cães e gatos ao óbito.

Palavras-chave: humanos, animais de companhia, diclofenaco, cetoprofeno, ibuprofeno

ABSTRACT

The aim of this study is to provide information for best understanding intoxications produced by nonsteroidal antiinflammatories (NSAIDs) in human beings and pets. The main focus is the specie-specific difference and work done by the Toxicological Information Centers. Data referred to intoxications by NSAIDs in people, cats and dogs reported to CIT/RS between years 2005 and 2009 was used. Additionally, comparative data was taken in the American Association of Poison Centers (AAPCC) between years 2004 and 2008, as well references about specie-specific sensitivity. It was found that in most of the intoxications studied by NSAIDs, regardless of the species, involved ketoprofen, ibuprofen and diclofenac, with 54% of them in humans, mainly diclofenac. Concerning pets, 73% of intoxications in dogs occur by diclofenac and 60% in cats due to ibuprofen. Thus, the importance of the Toxicological Information Centers as a way of caring for and preventing these accidents, as well the indiscriminate selling of these pharmacus allied to extra prescription medication that leads, most of the time, to the death of cats and dogs.

Keywords: human been, small animals, diclofenac, ketoprofen, ibuprofen

Recebido em 25 de agosto de 2011

Aceito em 28 de novembro de 2011

E-mail: 00144257@ufrgs.br

INTRODUÇÃO

Existem centenas de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), contudo destacam-se pela maior incidência nas toxicoses tanto em crianças, adultos, como nos animais de companhia os seguintes fármacos: cetoprofeno, diclofenaco e o ibuprofeno. De um modo geral, eles são comercializados sob formulação líquida, cápsulas e comprimidos. No entanto, é possível encontrar tais medicamentos, em especial o cetoprofeno e o diclofenaco, para uso injetável (frasco-ampola), tópico (gel, creme, aerossol) ou anal (supositório) (Dicionário..., 2006). O cetoprofeno pode também ser obtido na forma de comprimido ou injetável para uso nos animais de companhia, embora, em alguns países como Estados Unidos, seu uso esteja aprovado somente para humanos.

Os profissionais da área da saúde, aliados aos Centros de Informação Toxicológica, devem estar atentos aos principais AINES envolvidos nos acidentes, às principais formas de comercialização, bem como às espécies acometidas e sua sensibilidade, além das condutas clínicas mais adequadas.

Como grande parte dos Centros prestam assessoria tanto para casos humanos quanto animais, é de extrema relevância atentar para as sensibilidades espécie-específicas, o grau de severidade das intoxicações e as diferenças na complexidade das unidades de tratamento, de forma a orientar apropriadamente os profissionais que solicitam auxílio.

O presente estudo teve como objetivo fornecer subsídios para o melhor entendimento das intoxicações pelos AINES em humanos, cães e gatos, com o intuito de servir como suporte para os profissionais da área da saúde, sobretudo aqueles que atuam nos Centros de Informação Toxicológica e na qualificação deste tipo de atendimento.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo dados referentes aos acidentes com pessoas, cães e gatos reportados ao Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS) entre 2005 e 2009, bem como os dados do *American Association of Poison Centers*

(AAPCC) entre 2004 e 2008, de modo a comparar os dados e a realidade entre os Centros de Informação Toxicológica. Além disso, a partir da avaliação dos agentes mais frequentes que acometem humanos e os animais de companhia, buscaram-se na literatura referências acerca da sensibilidade espécie-específica, de modo a caracterizá-la e adequar condutas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos dados apresentados (Fig. 1 e 2), pode-se inferir que, para a espécie humana, a grande maioria das exposições com AINES é intencional, abrange a faixa etária adulta – acima de 19 anos –, e envolve, principalmente, o diclofenaco (Citonline). No entanto, de acordo com as estatísticas do *American Association of Poison Centers* (AAPCC), referente aos anos de 2004 a 2008, o perfil dos acidentes envolvem crianças – seis anos –, sendo a maioria das exposições não intencional, destacando-se o cetoprofeno, seguido do ibuprofeno.

Em se tratando dos animais de companhia (Fig. 3), o diclofenaco e o cetoprofeno são os agentes mais envolvidos nos acidentes por AINES em cães (Citonline). Entretanto, em alguns países como Bélgica e Estados Unidos, há maior incidência do ibuprofeno nas intoxicações (Berny *et al.*, 2010). Importante referir que são frequentes os casos de intoxicação envolvendo ibuprofeno em gatos (Merola e Dunayer, 2006; Citonline).

É possível considerar que a maior incidência do diclofenaco nas intoxicações intencionais envolvendo humanos seja atribuída à sua popularidade, sendo, muitas vezes, associado com outras medicações na tentativa de suicídio. Já o cetoprofeno e o ibuprofeno podem estar relacionados com a medicação extraprescrição (automedicação), uso indiscriminado ou mesmo pelo acesso facilitado às crianças que ingerem tais medicações, em especial o ibuprofeno, sob apresentação líquida, tendo em vista seu gosto agradável.

O Brasil é o nono colocado mundial no consumo de AINES, cujas vendas movimentaram, aproximadamente, R\$ 811 milhões entre os anos 2003 e 2004. Além disso, o diclofenaco está entre os medicamentos mais consumidos pelo brasileiro (Frutuoso, 2004), enquanto o

Sensibilidade espécie-específica...

ibuprofeno é um dos AINES de venda livre mais consumido no mundo (Rainsford, 2009).

As intoxicações com os anti-inflamatórios não esteroidais em pequenos animais podem ser consideradas acidentais, pois a maioria dos

proprietários administra tais fármacos com o intuito de aliviar sinais de dor e inflamação, bem como desrespeita a orientação do médico veterinário, prolongando o tratamento, o que, de certa maneira, tende a acarretar danos severos ou mesmo morte.

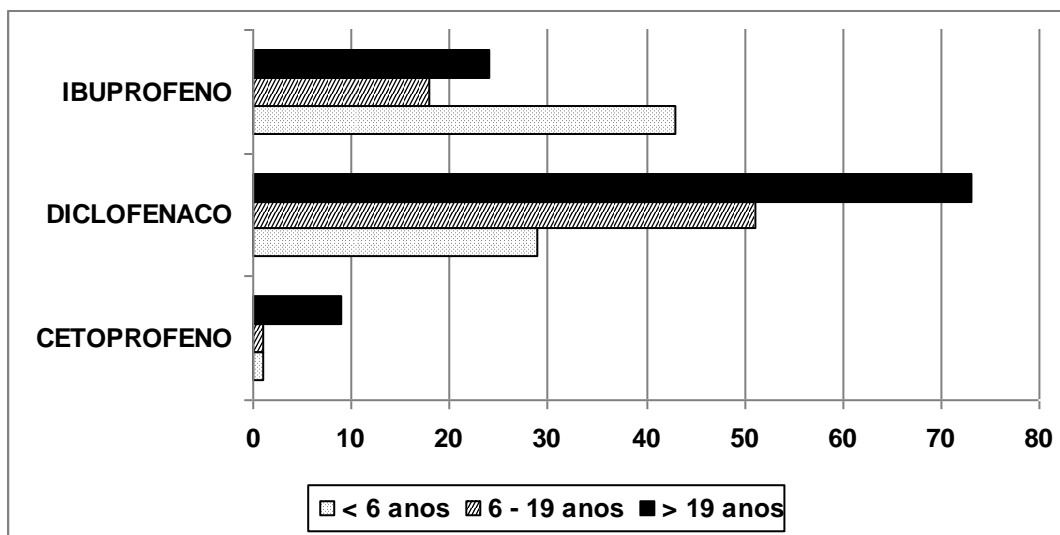


Figura 1. Número de exposições humanas com os anti-inflamatórios não esteroides cetoprofeno, diclofenaco e ibuprofeno, segundo a faixa etária, reportados ao Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS) entre 2005 e 2009.

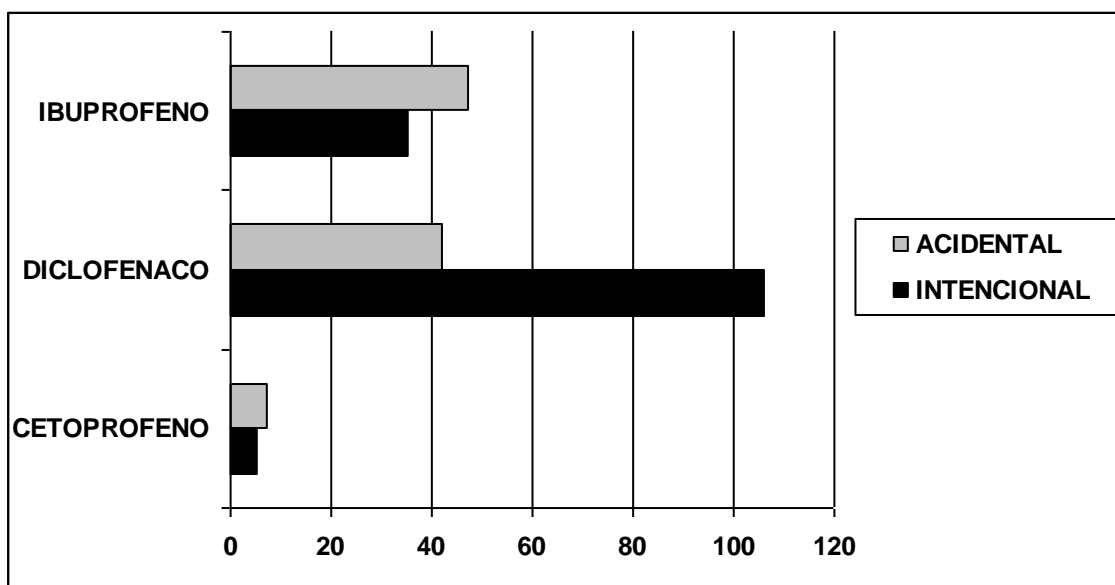


Figura 2. Número de exposições humanas com os anti-inflamatórios não esteroides cetoprofeno, diclofenaco e ibuprofeno, segundo a circunstância, reportados ao Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS) entre 2005 e 2009.

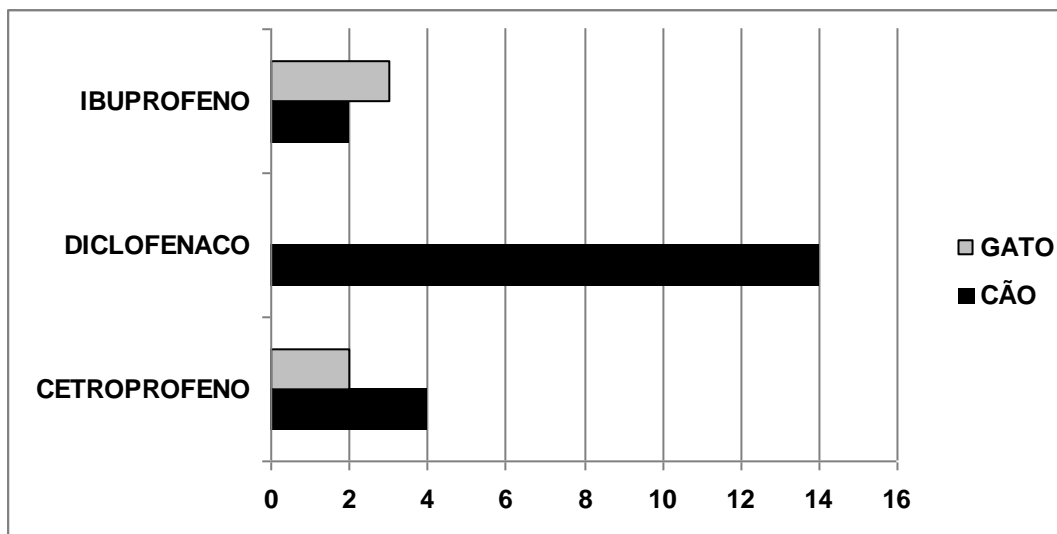


Figura 3. Número de exposições animais com os anti-inflamatórios não esteroides cetoprofeno, diclofenaco e ibuprofeno, segundo a espécie, reportados ao Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS) entre 2005 e 2009.

Outro ponto é que os animais de companhia, quando comparados ao homem, apresentam maior sensibilidade em razão de serem carnívoros, o que facilita a absorção do AINE. Contudo, os felinos, por serem também maus conjugadores, estão mais predispostos à toxicose por tais medicamentos (Gfeller e Messonier, 2006). Além disso, eles podem ser adquiridos sem prescrição médica ou veterinária, o que facilita a incidência independentemente da espécie. Não obstante, é imprescindível salientar a questão da meia-vida e da dose tóxica (DL_{50}) desses fármacos, haja vista a diferença no quadro clínico, bem como na gravidade da toxicose entre humanos, cães e gatos.

Em humanos, a meia-vida do diclofenaco é de duas horas, e de duas a quatro horas tanto para o cetoprofeno como para o ibuprofeno (Olson, 2007). Para cães, a meia-vida do cetoprofeno é de quatro horas, enquanto para gatos é de 1,1 a duas horas (Talcott, 2006; Xavier *et al.*, 2008), e a do ibuprofeno varia entre 2,5 e 5,8 horas, para ambas as espécies (Fitzgerald *et al.*, 2006). Importante salientar que a meia-vida do diclofenaco é desconhecida em medicina veterinária, haja vista sua não indicação de uso (Xavier *et al.*, 2008).

Embora não haja uma DL_{50} do ibuprofeno bem estabelecida para humanos, sugere-se que 100mg/kg já seria o suficiente para causar uma

toxicose, podendo ocorrer toxicidade severa com doses de 400mg/kg (Ellenhorn, 1997; Olson, 2007). Em relação ao cetoprofeno e ao diclofenaco, apesar de não existirem dados suficientes para estabelecer uma correlação confiável entre quantidade ingerida, concentração plasmática e sinais clínicos condizentes com um quadro de intoxicação, considera-se que a dose tóxica seria cinco a 10 vezes a dose terapêutica usual (Olson, 2007).

Com relação aos animais de companhia, a DL_{50} para o ibuprofeno em cães é de 50 a 150mg/kg, podendo ocorrer um quadro severo com doses superiores a 400mg/kg (Gfeller e Messonier, 2006; Xavier *et al.*, 2008). Em relação ao diclofenaco, estudos indicam que doses diárias de 150mg ou 75mg a cada 12 horas são capazes de provocar importantes efeitos tóxicos em curto período (Xavier *et al.*, 2008). Entretanto, não estão disponíveis informações sobre o cetoprofeno, bem como da dose tóxica dos AINES em felinos.

Quanto aos sinais clínicos e à gravidade do quadro provocados pelos AINES, é possível considerar que nos humanos eles são leves – náuseas, êmese e dor abdominal. Contudo, em alguns casos, podem ocorrer hematêmese, letargia, ataxia, nistagmo, desorientação, tinitus, torpor, falência renal, disfunção hepática e cardiorrespiratória (Olson, 2007).

O quadro clínico nos animais de companhia varia em função do AINE, tempo de uso e dose. Eles são divididos em sinais gastrintestinais – anorexia, êmese, hematêmese, dor abdominal, diarreia, melena, úlceras e perfuração gástrica, hemorragia, estenose, hipoalbuminemia e enteropatia –, renais – diminuição da microcirculação renal e taxa de filtração glomerular, retenção de fluidos, hipercalemia, azotemia, insuficiência renal aguda e necrose papilar –, hepáticos – icterícia, elevação das enzimas hepáticas –, distúrbios de coagulação – agregação plaquetária reduzida, tempo de coagulação prolongado –, sinais nervosos – depressão, convulsão, coma, mudança de comportamento –, bem como alterações hematopoiéticas – anemia aplásica e hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, metemoglobinemia – e do sistema imune – reações alérgicas – (Talcott, 2006; Barbosa *et al.*, 2010).

A conduta terapêutica varia de acordo com a gravidade do quadro clínico, sendo preconizada em humanos a descontaminação com carvão ativado em múltiplas doses, lavagem gástrica em situações de superdosagem, ou mesmo tratamento de suporte e sintomático a exemplo da fluidoterapia, preferencialmente por cristaloides, antiácidos (antagonistas H₂ e inibidores da bomba de prótons) e avaliação da função renal e hepática (Ellenhorn, 1997; Olson, 2007).

Em se tratando de pequenos animais, é indicada a interrupção da medicação, bem como a indução da êmese em intoxicações recentes, carvão ativado em múltiplas doses para os cães em função da circulação entero-hepática, fluidoterapia, protetores da mucosa gástrica, antagonistas de receptores H₂ ou inibidores de bomba de prótons, correção da acidose metabólica com bicarbonato, transfusão se anemia ou perda sanguínea severa, procedimento cirúrgico em caso de perfuração gástrica ou peritonite, além de uma dieta de alta qualidade e fácil digestão em porções pequenas e frequentes (Talcott, 2006; Xavier *et al.*, 2008).

O prognóstico, independentemente da espécie, varia de acordo com a dose, tempo de uso do anti-inflamatório e tende a ser favorável nas

situações em que há intervenção médica (Talcott, 2006).

CONCLUSÕES

Os animais de companhia possuem maior sensibilidade aos AINES, quando comparados aos humanos. Pressupõe-se que grande parte dos casos se deve, principalmente, à automedicação (medicação extraprescrição), uso indiscriminado e venda livre de tais fármacos, aliado, à questão da humanização dos animais de companhia. Sendo assim, sugere-se desenvolver treinamentos específicos para os profissionais que atuam nos Centros de Informação Toxicológica e veterinários clínicos, além de programas preventivos voltados para proprietários, com a finalidade de reduzir esses agravos tóxicos em animais de companhia, como, também, em crianças, uma vez que elas estão expostas a perigos semelhantes.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN ASSOCIATION OF POISON CONTROL CENTERS. National Poison Data System. Disponível em: <<http://www.aapcc.org/dnn/AAPCCPoisonData.aspx>>. Acessado em: 10 mar. 2011.
- BARBOSA, C.M.; SAKATE, M.; CAMPLEXI, A.C. *et al.* Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firecoxibe em ratos. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v.41, p.118-126, 2010.
- BERNY, P.; CALONI, F.; CROUBELS, S. *et al.* Animal Poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *Vet. Journal*, n.183, p.255-259, 2010.
- CITONLINE. Base de Dados desenvolvida pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: CIT/RS. Base de dados de acesso restrito. Acessado em 10 mar. 2011.
- DICIONÁRIO de especialidades farmacêuticas. São Paulo: Publicações Científicas, 2006. 898p.
- ELLENHORN, M.J. *Ellenhorn's Medical Toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. 2.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. 2047 p

FITZGERALD, K.T.; BRONSTEIN, A.C.; FLOOD, A.A.S. "Over-the-counter" Drug Toxicities in Companion Animals. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, v.21, p.215-226, 2006.

FRUTUOSO, S. Alívio imediato. *Revista Época*, 2004. Disponível em:

<<http://www.revistaepoca.globo.com/Revista/2Epoca/0,EDG66529-6014-331,00.html>>

GFELLER, R.; MESSONIER, S. Manual de toxicologia e envenenamento em pequenos animais. 2.ed. São Paulo: Roca, 2006. 376 p.

MEROLA, V., DUNAYER, E. The 10 most common toxicoses in cats. *Veterinary Medicine: Toxicology Brief*, 2006.

OLSON, K.R. Poisoning & Drug Overdose. 15.ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2007. 736 p.

RAINSFORD, K.D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol*, v.17, p.275-342, 2009.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual de Saúde. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul. Toxicovigilância – Toxicologia Clínica. Porto Alegre, 2005.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual de Saúde. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul. Toxicovigilância – Toxicologia Clínica. Porto Alegre, 2006.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual de Saúde. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul. Toxicovigilância – Toxicologia Clínica. Porto Alegre, 2007.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual de Saúde. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul. Toxicovigilância – Toxicologia Clínica. Porto Alegre, 2008-2009.

TALCOTT, P.A. Nonsteroidal Antiinflammatories. In: PETERSON, M.E., TALCOTT, P.A. *Small Animal Toxicology*. 2.ed. Saint Louis: Saunders, 2006, p.902-928.

XAVIER, F.G.; MARUO, V.M.; SPINOSA, H.S. Toxicologia dos medicamentos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; PALERMONETO, J. *Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária*. São Paulo: Manole, 2008, p.117-133.