

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA RETIRADA DO CLORIDRATO DE RANITIDINA DO MERCADO BRASILEIRO

Henrique Vaz da Silva¹
henriquevds04@gmail.com

André Rafael do Bomfim¹

Giovana Cardana Siqueira¹

Me. Luiz Fernando Correa do Nascimento Neto²

INTRODUÇÃO AO TEMA: O cloridrato de ranitidina é um fármaco antagonista do receptor histamínico (H₂) presente nas células parietais; que inibe o estímulo à enzima H⁺K⁺ATPase (bomba de prótons). Essa proteína funciona trocando os meios dos íons hidrônio e potássio. Uma vez liberado no lúmen estomacal o H⁺ forma uma ligação covalente com um átomo de cloro presente no órgão e há a produção de HCl, responsável pelo baixo pH da área. Quando a formação do ácido clorídrico se torna mais proeminente que a produção de fatores de proteção gástricos (muco alcalino, bicarbonato, angiogênese etc.) inicia-se um processo constante de “perda circunscrita de tecido que ocorre nas porções do trato digestivo expostas à secreção cloridropéptica”, o que caracteriza um cenário de Úlcera Péptica (UP). Por mais que ainda não haja uma etiologia totalmente elucidada para essa patologia estudos ligam o uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais e a colonização da bactéria *Helicobacter pylori* ao desenvolvimento da UP. Em meados de dezembro de 2019 foram detectados em lotes importados de ranitidina traços da substância n-nitrosodimetilamina – que tem características carcinogênicas; seguindo, nos quatro primeiros meses do ano de 2020 os laboratórios farmacêuticos nacionais optaram por retirar completamente e de modo voluntário todos os medicamentos à base do anti-histamínico de circulação. Porém, com isso, muitos pacientes que sofrem pelo excesso de acidez no TGI se viram “órfãos terapêuticos” e em busca de novas opções para contornar a falta do medicamento. **PERCURSO TEÓRICO REALIZADO:** Foi realizada uma revisão narrativa, que segundo Rother (2007) consiste em uma “análise da literatura publicada em livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas na interpretação e análise crítica pessoal do autor”. Foram realizadas pesquisas nas bases de dados BVS, PubMed e Scielo, utilizando os descritores “cloridrato de ranitidina”, “retirada”, “mercado brasileiro”, “úlcera

péptica”, “tratamento”. Foram utilizadas publicações entre os anos de 2000 e 2020, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, com conteúdo pertinente ao tema desta revisão. Foram excluídos artigos que não se adequassem a estes critérios. Pesquisas apontam que 98% das pessoas colonizadas pelo *H. pylori* irão desenvolver casos de gastrite crônica e 1/10 desses apresentará futuramente uma úlcera péptica. Sabe-se que a UP é uma doença multifatorial, resultado de desequilíbrios na fisiologia da secreção de hormônios gástricos, gastrina e somatostatina advindos da infecção por *H. pylori*. No processo infeccioso ocorre aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, interleucina-1 beta, interleucina-8 e fator de necrose tumoral alfa, afetando a secreção de muco, a concentração de bicarbonato e a secreção ácida, pois atuam nas células D e inibem a produção de somatostatina, levando à hipergastrinemia e aumento da secreção ácida. A bactéria também induz a liberação de COX-2, resultando na formação de outras substâncias pró-inflamatórias. Os anti-inflamatórios não esteroidais são um grupo de fármacos heterogêneos que apresentam atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória. De forma geral, estes medicamentos exercem seu efeito através da inibição das enzimas ciclooxigenase (COX), responsáveis pela catalisação do primeiro estágio da biossíntese de prostaglandinas, reduzindo a síntese das mesmas. A produção de PGI₂ é responsável por inibir a secreção de ácido gástrico, enquanto a PGE₂ e a PGE₂α estimulam a produção do muco que protege o estômago e o intestino delgado da lesão por ácido. A inibição da COX-1 pela ação dos AINEs reduz os níveis dessas prostaglandinas, causando um aumento na produção de ácido gástrico e uma redução na síntese de muco protetor, proporcionando maior risco de sangramento gastrointestinal e ulcerações. O uso recorrente de AINEs é uma das causas mais comuns de lesões na mucosa do TGI nos países desenvolvidos, e é responsável por aproximadamente 25% das úlceras gástricas, sendo a segunda causa mais frequente de úlceras depois da infecção por *H. pylori*. Cerca de 15 a 45% dos usuários crônicos de AINEs podem apresentar úlcera péptica assintomática em exame endoscópico. Em janeiro de 2020 a ANVISA, em nota sugeriu “fortemente” a ranitidina fosse excluída do comércio, embora não houvesse nenhuma ordem direta para tal ato. As suspeitas recaíram

sobre esse medicamento após setembro de 2019, quando traços de N-nitrosodimetilamina foram encontrados num carregamento de ranitidina importado da Índia; posteriormente em agosto de 2020 foi descoberto que a substância estranha é um subproduto da degradação da molécula de ranitidina.

CONCLUSÃO: Nota-se que a ranitidina acabou se tornando um fármaco do cotidiano do brasileiro, devido a prevalência da úlcera peptídica, que foi desencadeada por diversos fatores de risco como a má alimentação – ênfase na deficiência de probióticos e fibras alimentares e a proliferação descontrolada da *H. pylori*, causando danos ao sistema ácido/muco. Levanta-se com esse caso a procedência dos insumos farmacêuticos produzidos em território nacional ou importados para consumo local. Mas ainda há o questionamento de quais as possíveis substituições após a extinção da ranitidina. A resposta para esse questionamento torna-se clara no decorrer desse trabalho, a prevenção, metaforicamente, é o melhor remédio; nota-se que medidas profiláticas são cabíveis para evitar o desenvolvimento de distúrbios gástricos.

PALAVRAS-CHAVE: Retirada, Ranitidina, Úlcera Péptica.

¹Acadêmicos do quinto período do curso de Farmácia das Faculdades Pequeno Príncipe – FPP.

²Farmacêutico. Professor das Faculdades Pequeno Príncipe - FPP.

REFERÊNCIAS:

BARRETO, C. **Anvisa suspende importação de ranitidina de empresa indiana**. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/anvisa-suspende-importacao-de-ranitidina-por-empresa-indiana/>> Acesso em: 25/05/2020.

BRASIL – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução-RE n. 3.614, de 19 de dezembro de 2019. Dispõe sobre a retirada voluntária de lotes de cloridrato de ranitidina do mercado. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Disponível em <<http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-3.614-de-19-de-dezembro-de-2019-234965259>>. Acesso em 13/05/2020.

BRITO B. B., et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. **World J. Gastroenterol.** v.23, n.37, p.5578-5589, 2019.

CARVALHO, A. S. T. Úlcera peptídica. **Jornal de pediatria.** v. 76, n. 2, p. 127-134, 2000.