

FACULDADE DO NOROESTE DE MATO GROSSO - AJES
BACHARELADO EM FARMÁCIA

HANIEL RODRIGUES GONÇALVES

EFEITOS ADVERSOS DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAIIS
(AINEs) NO SISTEMA GASTROINTESTINAL: revisão de literatura

Juína – MT

2020

FACULDADE DO NOROESTE DE MATO GROSSO - AJES
BACHARELADO EM FARMÁCIA

HANIEL RODRIGUES GONÇALVES

EFEITOS ADVERSOS DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAIIS
(AINEs) NO SISTEMA GASTROINTESTINAL: revisão de literatura

Artigo apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade Noroeste de Mato Grosso, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação da Prof. Dr. Gleison Daion Piovezana Bossolani.

Juína - MT
2020

FACULDADE DO NOROESTE DE MATO GROSSO - AJES
BACHARELADO EM FARMÁCIA

GONÇALVES; Haniel Rodrigues. **Efeitos adversos do uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) no sistema gastrointestinal: revisão da literatura.** AJES - Faculdade Noroeste de Mato Grosso, Juína - MT, 2020.

Data da defesa: _____ / _____ / _____

MEMBROS COMPONENTES DA BANCA EXAMINADORA:

Presidente e Orientador: Prof. Gleisson Daion Piovezana Bossolani

AJES/JUÍNA

Membro Titular: Prof. Robson Borba de Freitas

AJES/JUÍNA

Membro Titular: Prof.^a Tatiele Schonholzer

AJES/JUÍNA

Local: Associação Juinense de Ensino Superior

AJES - Faculdade Noroeste de Mato Grosso

AJES - Unidade Sede, Juína – MT

DECLARAÇÃO DO AUTOR

*Eu, HANIEL RODRIGUES GONÇALVES , DECLARO e AUTORIZO, para fins de pesquisas acadêmica, didática ou técnico-científica, que este Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado, **Efeitos adversos do uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) no sistema gastrointestinal: revisão da literatura**, pode ser parcialmente utilizado, desde que se faça referência à fonte e ao autor.*

Autorizo, ainda, a sua publicação pela AJES, ou por quem dela receber a delegação, desde que também seja feita referências à fonte e ao autor.

Juína – MT, 2020.

HANIEL RODRIGUES GONÇALVES

EFEITOS ADVERSOS DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAIIS (AINEs) NO SISTEMA GASTROINTESTINAL: revisão de literatura

Haniel Rodrigues Gonçalves¹
Gleison Daion Piovezana Bossolani²

RESUMO

Em virtude do alto consumo desses medicamentos, o objetivo deste estudo é fazer um levantamento bibliográfico dos mecanismos de ação e os efeitos adversos causados pelos anti-inflamatórios não-esteroidais no sistema gastrointestinal e identificar possíveis soluções para diminuir os riscos quanto ao uso dessa classe de medicamento. Os anti-inflamatórios não-esteroidais encontra-se entre as classes de fármacos mais prescritas por profissionais de saúde em todo mundo. Essa classe de fármacos, estão entre os mais utilizados nas práticas de automedicação e utilizados de forma indiscriminada, principalmente, entre os idosos, que é a principal faixa etária de risco para apresentar qualquer tipo de doença que resulte em dor física. Para alcançar o objetivo proposto, utilizou-se 23 artigos científicos abordados sobre esse tema, utilizando as palavras-chave: anti-inflamatórios não-esteroidais, trato gastrointestinais, mecanismo dos anti-inflamatórios não-esteroidais e os efeitos adversos dos anti-inflamatórios não-esteroidais, encontrados através de uma busca realizada na literatura pelas bases Scielo, Lilacs e também nos buscadores Biblioteca Virtual de Saúde e Google Scholar. Foi possível concluir que os anti-inflamatórios não-esteroidais tradicionais ou convencionais (inibidores da ciclooxigenase-1) são responsáveis pelos efeitos gastrointestinais indesejáveis com riscos de úlceras e hemorragia. Isto deve-se principalmente à produção diminuída de prostaglandinas citoprotetoras e tromboxano, assim como outros mecanismos estão envolvidos. Por outro lado, os inibidores seletivos para a ciclooxigenase-2 ou os fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais com maior afinidade à ciclooxigenase-2, apresentam uma tendência a terem menores riscos gastrointestinais, uma vez que não interferem na síntese dessas substâncias importantes para a integridade da mucosa gastrointestinal. Para serem evitados esse efeitos gastrointestinais dos anti-inflamatórios não-esteroidais, é papel dos profissionais da saúde buscar informações sobre o histórico do paciente, saber orientá-lo, oferecendo um uso racional dessa classe de medicamento.

ABSTRACT

Due to the high drug consumption, the objective of this study is to make a bibliographic survey of the mechanisms of action and the adverse effects caused by nonsteroidal anti-inflammatory in the gastrointestinal system and to identify possible solutions to reduce the risks to the use of this class of medication. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are among the classes of drugs most prescribed by healthcare professionals worldwide. This class of drugs are among the most used in self-medication practices and used indiscriminately, mainly among the elderly, which is the main risk age group for presenting any type of disease that results in physical pain.. To achieve this goal, 23 specific articles on this topic are used, found through a search in the literature using the Scielo, Lilacs databases and also in the Virtual Health Library and Google Scholar search engines. Traditional or conventional nonsteroidal anti-inflammatory (COX-1

¹ GONÇALVES, Haniel Rodrigues: Acadêmico do Curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade do Noroeste de Mato Grosso: haniel.goncalves.acad@ajes.edu.br

² BOSSOLANI, Gleison Daion Piovezana: Docente do Curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade do Noroeste de Mato Grosso: gleisondpb@ajes.edu.br

inhibitors) are responsible for undesirable gastrointestinal effects, with risks of ulcers and bleeding. This is mainly due to the decreased production of cytoprotective prostaglandines and thromboxane, as well as other mechanisms involved. However, selective inhibitors for COX-2 or nonsteroidal anti-inflammatory drugs with higher affinity for COX-2 have a tendency to have lower gastrointestinal risks since they do not interfere with these substances, substances that are important for the integrity of the gastrointestinal mucosa. Therefore, in order to avoid these adverse gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory, it is the role of health professionals to seek information about the patient's history, to guide them, offering the medicine that is least at risk of adverse effects.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) encontra-se entre as classes de fármacos mais prescritas por profissionais de saúde em todo mundo (HOWARD, 2014). Essa classe de fármacos, estão entre os mais utilizados nas práticas de automedicação e utilizados de forma indiscriminada, principalmente, entre os idosos, que é a principal faixa etária de risco para apresentar qualquer tipo de doença que resulte em dor física (SOSTRES *et. al*, 2013). Vale ressaltar que o uso indiscriminado dos AINEs é atualmente um sério problema de saúde pública.

Os fármacos anti-inflamatórios são divididos em duas classes totalmente diferentes um do outro: os anti-inflamatórios esteroidais, que são denominados de corticosteroides (AIEs) e em anti-inflamatórios não-esteroidais, os AINEs (VALLE FILHO *et al*, 2013). Atualmente, no mercado farmacêutico, existem mais de 50 diferentes tipos de AINEs e são utilizados no tratamento de dores agudas, moderadas e crônicas decorrente de algum processo inflamatório (BATLOUNI, 2010). Os seus benefícios devem-se aos seus efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos, estando indicados no alívio da dor ligeira a moderada, em tratamentos por curtos períodos de tempo (SOSTRES *et al*, 2010). Os AINEs também são indicados para pacientes que fazem tratamentos longos, caso a dor seja de etiologia musculoesquelética, como é o exemplo da artrite e osteoartrose, podendo a dor estar associada ou não a um processo inflamatório (HOWARD, 2014).

Uma grande quantidade dos AINEs que existem, apresenta a tendência de causar efeitos adversos gastrointestinais que podem variar de dispepsia a sangramentos de estômago e duodeno, ativar doenças inflamatórias intestinais e causar dano tecidual (como úlceras) no trato gastrointestinal baixo, geralmente, após um longo período de uso (HOWARD, 2014).

Pacientes com quadros de dores corporais, seja devido às infecções, traumas, doenças autoimune, ou devido à necessidade de trabalho excessivo com essas circunstâncias, têm levado ao uso indiscriminado desta classe de medicamentos, inclusive com a posologias erradas,

associado a presença de fatores de risco que aumentam a probabilidade de ocorrer efeitos contrários, e principalmente os efeitos adversos gastrointestinais com riscos sérios podendo levar até a morte nos casos mais graves (FUJIMORI *et al.*, 2010).

Atualmente, os fármacos anti-inflamatórios são responsáveis por mais de 70 milhões de prescrições, e mais 30 bilhões de comprimidos são considerados de venda livres e comercializados anualmente nos Estados Unidos, no Brasil, diferentes estudos de utilização de medicamentos situam os AINE entre os mais utilizados pela população. Além disso, é estimado que cerca de 10 a 30% dos pacientes que fazem o uso de AINEs venham apresentar algum efeito gastrointestinal com algum risco de hemorragia grave ou úlceras, e até 50% dos usuários de AINEs podem desenvolver algum tipo de lesão (RANG *et al.*, 2013; SOSTRES *et al.*, 2013). Desta forma, a associação de fármacos como os AINEs e a automedicação é uma prática bastante perigosa para a saúde. Em alguns países como o Brasil, com sistema de saúde pública vagaroso, a ida à farmácia representa como a primeira opção procurada para resolver um determinado problema de saúde e a maior parte dos medicamentos consumidos pela população é vendida sem prescrição médica (GOULART, 2012).

Devido à ampla escala de consumo dos AINEs, se torna necessário aos profissionais farmacêuticos terem conhecimentos dessa classe de medicamentos, conhecimento de seus aspectos farmacológicos, os riscos relacionados ao uso dessa classe terapêutica para explicar à seus pacientes/clientes que seu uso exacerbado e indiscriminado pode provocar graves problemas à saúde (SOSTRES *et al.*, 2013).

Quanto ao seu mecanismo de ação, os AINEs inibem a ciclooxigenase (COX), enzima responsável pela síntese das prostaglandinas (PGs), uma vez que converte o ácido araquidônico (AA) em intermediários lipídicos, levando à formação de PGs e tromboxano (TXs). Esta enzima possui duas isoformas, a COX-1 (constitutiva ou fisiológica) e a COX-2 (indutiva ou inflamatória). As complicações gastrointestinais são reconhecidas como a principal limitação do uso crônico de AINEs. Essas complicações ocorrem principalmente em decorrência da inibição da COX-1 que são responsáveis pela citoproteção gástrica (FITZGERALD *et al.*, 2001).

Em virtude do alto consumo de medicamentos AINEs, o objetivo deste estudo é fazer um levantamento bibliográfico dos mecanismos de ação e os efeitos adversos causados pelos AINEs no sistema gastrointestinal e ressaltar a atuação do profissional farmacêutico com finalidade de identificar possíveis soluções para diminuir os riscos quanto ao uso dessa classe de medicamento. Além disso, esse trabalho pode auxiliar em futuras pesquisas relacionadas ao

uso incorreto dos AINEs e seus mecanismos de ação.

METODOLOGIA

A revisão bibliográfica é fundamental para analisar e interpretar os materiais publicados a respeito da pesquisa que se deseja desenvolver. Este método consiste em uma pesquisa realizada em estudos desenvolvidos e publicados em bases científicas já analisadas e publicadas por meios de escritores e eletrônicos, esse tipo de pesquisa pode ser realizado em artigos, jornais, periódicos, livros, sites da internet, entre outros (PIZZANI *et al.*, 2012).

Este estudo baseia-se em uma revisão bibliográfica e teve como finalidade responder à questão norteadora que consiste em quais as contribuições que o profissional farmacêutico oferece à população quanto aos usos irracionais dos AINEs e os graves problemas que os mesmos causam.

Para atingir os objetivos propostos no presente trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico nos meses de março, abril e maio de 2020 por meio dos critérios de inclusão: artigos na íntegra, artigos não pagos, artigos disponíveis para download, publicados nos idiomas de português e inglês encontrados nas bases pesquisadas, como, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO); *Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde* (Lilacs) e nos buscadores *Biblioteca Virtual de Saúde* (BVS) e o *GOOGLE SCHOLAR*, publicados nos idiomas de português e inglês. Os critérios de exclusão consistiram em teses, dissertações, trabalhos publicados em congressos, conferências, encontros, seminários, eventos e workshops, estudos duplicados e trabalhos de acesso restrito. As palavras-chave são: anti-inflamatórios não-esteroidais, efeitos adversos, trato gastrointestinais, mecanismo dos AINEs e efeitos adversos dos AINEs.

RESULTADOS

A busca dos artigos que compuseram este trabalho, totalizou-se em 681 resultados sobre os AINEs e suas propriedades gerais, das quais 38 publicações foram selecionadas, com a leitura na íntegra, apenas 23 foram incluídos na revisão. Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2000 a 2018, pois buscou-se dados antigos, como dados recentes sobre o assunto.

Dentre os 23 artigos utilizados neste estudo, 7 descreveram sobre o mecanismo de ação

dos AINEs, 9 reportaram as propriedades gerais dos AINEs e 7 artigos relataram sobre a importância dos AINEs.

DISCUSSÃO

Os AINEs formam um grupo diverso de fármacos que possuem a indicação de controlar inflamações, de analgesia (reduzir a dor), e de combater a febre em tratamentos por curtos períodos de tempo. Encontram-se entre os medicamentos mais consumidos em todo o mundo (HOWARD, 2014).

Desta forma, a prática de automedicação e uso indiscriminado de medicamentos isentos de prescrição e principalmente da classe dos AINEs, levam o paciente a futuramente passar por graves problemas gastrointestinais, desencadeando danos a mucosa intestinal, gerando lesões gástricas, úlceras pépticas entre outros problemas (ASSIS, 2015). A nível tópico, são as características ácidas dos AINEs que dão origem aos danos nas mucosas, uma vez que provocam irritação local pelo contato dos fármacos administrados por via oral (DAJANI *et al.*, 2008).

Para um melhor entendimento do assunto, foram criados tópicos de discussão para esclarecer os mecanismos de ação desejável e indesejável dos AINEs, os fatores de riscos e o papel dos profissionais de saúde quanto ao uso de AINEs pela população.

MECANISMO DE AÇÃO DOS AINEs

Primeiramente, antes de descrever como ocorre o mecanismo de ação anti-inflamatório desta classe de fármacos, deve-se entender sobre a resposta desencadeada pela inflamação. Uma resposta inflamatória ocorre devido a uma resposta orgânica local do tecido, que se inicia com a formação de AA a partir dos fosfolípidios de membranas da célula. Depois disso, o AA é convertido em PGs, prostaciclina (PI) e TXs, que são os principais mediadores da resposta inflamatória, através da ação da enzima denominada COX, uma enzima integral transmembrânica. Um fármaco anti-inflamatório bloqueia a conversão do AA nestes mediadores inflamatórios pela inibição da enzima COX (VILETTI *et al.*, 2009).

A resposta inflamatória é essencial para a sobrevivência, tentando proteger o organismo de estímulos nocivos, apesar de causar dor física. Na verdade, a inflamação é um processo útil e benéfico para o organismo com a finalidade de restaurar a perda da homeostase (estabilidade),

restituindo o tecido danificado. A dor pode ser definida como uma percepção desagradável da resposta inflamatória que é responsável pelo uso indiscriminado de AINEs (BATLOUNI, 2010).

Existem dois subtipos de enzimas COX conhecidas: a COX-1, uma enzima classificada como constitutiva, e a COX-2, classificada como uma enzima induzível nos processos inflamatórios. A isoforma COX-1 encontrada em vários tecidos é uma enzima constitutiva, desempenhando função ao promover homeostasia. Por outro lado, a COX-2 é uma enzima induzida na inflamação, influenciando os eventos vasculares onde os vasos dilatam e aumentam o fluxo sanguíneo na região, causando calor e rubor, conseqüentemente ocorre o aumento da permeabilidade vascular causando o acúmulo de fluido no interstício (tumor). Tais enzimas estão envolvidas diretamente na produção de PGs, as quais exercem papel importante na manutenção de órgãos e tecidos. Ao inibir as isoenzimas e os eicosanóides, a regulação normal destes órgãos são afetada, induzindo alterações funcionais (KUMMER *et al.*, 2002). Tanto os fármacos inibidores da COX-1 quanto COX-2 exercem efeito analgésico (reduz a dor), antitérmico (diminui a febre) e anti-inflamatório (BATLOUNI, 2010; NIKOSE *et al.*, 2015).

A enzima COX-1 está presente na maioria dos tecidos. Nos focos inflamatórios, a atividade desta enzima pode estar inalterada ou pode ser aumentada em torno de 2 a 4 vezes. Em menores quantidades, a COX-2 encontra-se em determinados tecidos como o cérebro, intestino, rins, testículos, glândulas da tireoide e pâncreas, durante um quadro inflamatório, sua atividade aumenta em cerca de 20 vezes. A enzima COX-2 é expressa na inflamação por vários estímulos como citocinas, endotoxinas e fatores de crescimento, originando PGs indutoras, que contribuem ao desenvolvimento dos sinais cardinais da inflamação (BATLOUNI, 2010; MURI *et al.*, 2009).

MECANISMO DE AÇÃO INDESEJÁVEL DOS AINEs

A principal limitação do uso dos AINEs são os seus efeitos adversos causando enteropatias (inflamação crônica) e gastroenteropatias (inflamação crônica gastrointestinal), podendo apresentar casos mais graves de úlcera e sangramento devido à perfuração intestinal, assim como também apresenta sintomas mais leves como náuseas e dores abdominais (SOSTRES *et al.*, 2013).

O provável mecanismo causador dos efeitos colaterais gastrointestinais é a inibição da atividade da enzima COX-1 das células epiteliais da mucosa gástrica, que produzem PGs

citoprotetoras gástricas. Estas substâncias, que são provenientes da cascata do AA, que são responsáveis pela manutenção da integridade da mucosa gástrica, diminuindo a secreção de ácido, aumentando a secreção de bicarbonato e melhorando o fluxo sanguíneo na microcirculação da mucosa (BRUNTON *et al.*, 2010; KLEIN *et al.*, 2010).

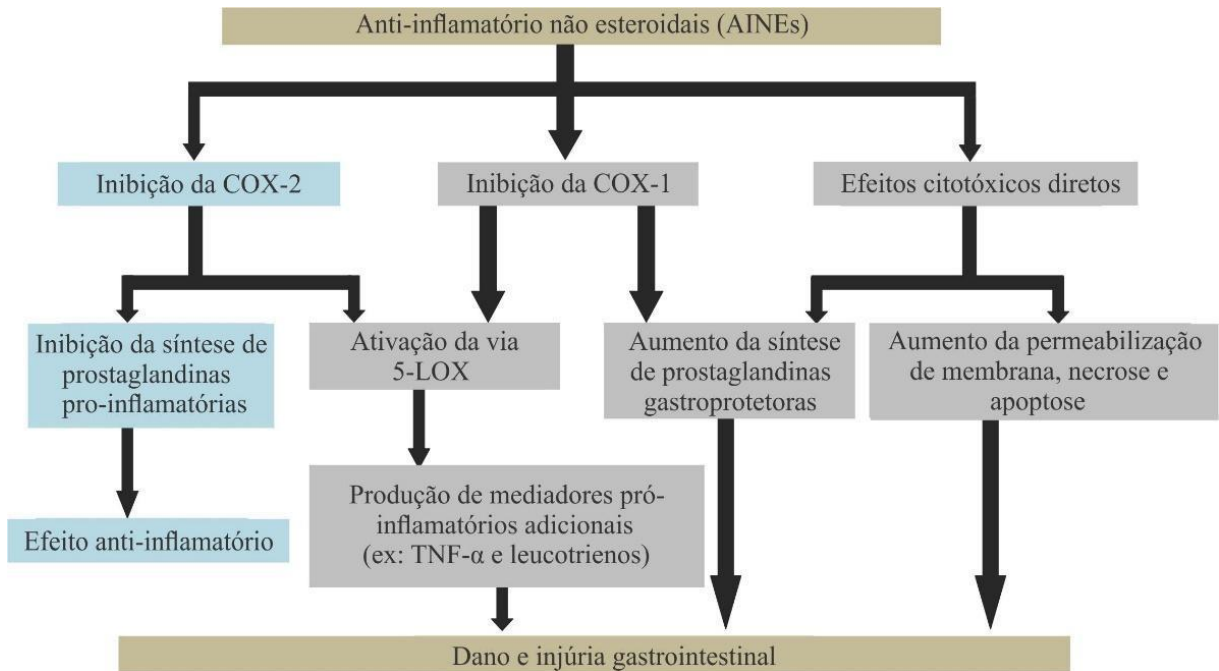
Assim, fármacos inibidores da enzima COX-1 são responsáveis pelos efeitos gastrointestinais indesejáveis devido ao bloqueio da produção de PGs citoprotetoras, afeta a produção eficaz da camada mucoprotetora gástrica, bem como aumentando a produção de ácido clorídrico. Além disso, a inibição da COX-1 leva a alterações hematológicas como o bloqueio da agregação plaquetária por causa da inibição da síntese dos TXs. Assim, o estômago fica mais suscetível ao sangramento, principalmente os pacientes que fazem uso de anticoagulantes (SOSTRES *et al.*, 2010).

A maioria dos AINEs convencionais como o ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, piroxicam, entre outros, apresentam pouca seletividade e inibe igualmente COX-1 e a COX-2. Apesar disso, alguns fármacos apresentam uma maior afinidade ou seletividade para um subtipo da enzima COX, por exemplo, o ácido acetilsalicílico (AAS) é aproximadamente 160 vezes mais potente como inibidor da COX-1 em relação à COX-2 (BRUNTON *et al.*, 2010). Além disso, é bem conhecido que o AAS a doses baixas atua como antiplaquetário e também pode causar efeitos hemorrágicos gastrointestinais, tais como gastrite, úlcera e perfuração gastrointestinal, principalmente porque idosos são mais propensos a terem efeitos colaterais relacionados ao uso dos AINEs. O indicado nessas situações do uso do AAS tamponado (revestimento entérico) como antiplaquetário, é combinar com fármacos antiulcerosos evitando os efeitos adversos gastrointestinais dos AAS (CHARRUA, 2010).

Dentre os possíveis eventos gastrointestinais compreendem desconforto gástrico, diarreia (mas em algumas vezes pode ocorrer constipação), náuseas, vômitos, e em alguns casos, hemorragia e alterações gástricas. Também deve-se levar em consideração que o sangramento gastrointestinal se deve à inibição da atividade da COX-1 plaquetária. Por estes fatores, os inibidores seletivos da COX-2 são associados a menores lesões gastrointestinais (SILVA *et al.*, 2014).

A figura a seguir, representa o mecanismo de ação relacionado aos efeitos adversos dos AINEs.

Figura 1: Mecanismo de ação indesejável dos AINEs causando injúria e dano gastrointestinal.



Fonte: SINHA, 2013

Existem basicamente três mecanismos diferentes de ação dos AINEs que causam complicações no sistema gastrointestinal, tais como: inibição da enzima COX-1 e PGs gastroprotetora, permeabilização da membrana e produção de mediadores pró-inflamatórios adicionais. A inibição da COX-1 quanto da COX-2 ativa a via da lipooxigenase (5-LOX), que por consequência acaba ativando mediadores pró-inflamatórios, causando os problemas como as úlceras e gastrites (SINHA, 2013).

Na inibição da enzima COX-1 e PGs gastroprotetora, sabe-se que possuem duas isoformas de COX. A COX-1 é expresso constitutivamente e é responsável pela proteção fisiológica normal da mucosa gástrica, pela síntese de PGs, que protegem o revestimento do estômago da ácido secretado pelas células parietais e mantém o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica produzindo bicarbonato (GUDIS *et al.*, 2005). A gastropatia induzida por AINEs é causada principalmente pela inibição da COX-1, já a isoforma COX-2, é desencadeada diante de um quadro inflamatório através de um dano celular, citocinas pró-inflamatórias e fatores parecidos à um tumor (ZIDAR *et al.*, 2009).

Na permeabilização da membrana, os AINEs possuem uma função direta ao efeito citotóxico nas células da mucosa gástrica causando lesões. Alguns relatos mostraram que a citotoxicidade direta é independente da inibição da atividade COX. Danos tópicos deste tipo foram observados no caso de AINEs ácidos, como AAS, resultando no acúmulo de AINEs

ionizado, um fenômeno denominado “captura de íons”. É sugerido que os AINEs causem permeabilização da membrana levando à ruptura da barreira epitelial. Os AINEs induzem necrose e apoptose nas células da mucosa estomacal (TOMISATO *et al.*, 2001).

Na produção de mediadores pró-inflamatórios adicionais a inibição da síntese de PG por AINEs leva a ativação da via da 5-LOX que é responsável pelo aumento da síntese de leucotrienos, lipoxinas e outros compostos. Leucotrienos causam inflamação e isquemia tecidual, gerando lesão à mucosa gástrica (FUJIMORI *et al.*, 2010).

FATORES DE RISCOS ASSOCIADOS AO USO DOS AINEs

Os fatores de risco para o aparecimento de efeitos adversos gastrointestinais indesejáveis em usuários de AINEs são em pessoas com idade superior a 60 anos, histórico de gastrite, refluxo e úlcera péptica, assim como o uso concomitante de anticoagulantes, antiplaquetários, corticosteroides ou de inibidores da receptação de serotonina, doses elevadas e associações com outros AINEs, uso simultâneo de álcool ou fumo. Existem fatores associados à infecção concomitante com *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), associados ao uso de AINEs que podem ser um sério fator de risco, considerado como sinérgico para o desenvolvimento de eventos indesejáveis tais como gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico (MONTEIRO, 2008; SOSTRES *et al.*, 2010).

Entretanto, diante de infecções ou úlceras gástricas já formadas, assim como infecção pelo *H. pylori*, detecta-se maior expressão de COX-2 nas células epiteliais do estômago, induzindo a formação de PGs que contribuem para a cicatrização destas lesões. Assim, mesmo nesses casos de lesões, a administração de AINEs mais seletivos para a COX-2 não é considerada ideal, uma vez que existe um foco inflamatório local, a cicatrização fica prejudicada. Outras possíveis explicações para o aumento do risco de úlceras em pacientes infectados pelo *H. pylori* e usuários de AINEs, são a deterioração da barreira da mucosa causada por inflamação, aumento da secreção de ácido, um maior nível de apoptose na mucosa infectada e diminuição da adaptação gástrica aos AINEs (VONKEMAN *et al.*, 2010).

Os idosos incluem a faixa etária que mais utilizam AINEs e merecem nossa atenção. A quantidade de PGs endógenas fisiologicamente diminui da mucosa gástrica com o passar da idade, o que reduz o seu papel citoprotetor. Além disso, a farmacocinética dos anti-inflamatórios é diferente em idosos (especialmente em mulheres), que aumenta a sua concentração no plasma, o que aumenta a sua ação sistêmica, uma vez que o fígado perde a sua

capacidade de metabolizar os fármacos no envelhecimento. A prevenção de lesões gastrointestinais em pacientes usuários crônicos de AINEs pode ser obtida com a associação com diversos fármacos anti-úlceras (HAHN, 2006).

Diante de infecções ou úlceras gástricas já formadas, assim como infecção pelo *H. pylori*, detecta-se maior expressão de COX-2 nas células epiteliais do estômago, induzindo a formação de PGs que contribuem para a cicatrização destas lesões. Dentre as PGs, a PGE₂ com atividade predominante, age estimulando a secreção de fluidos e cloretos pela mucosa, o que impede a invasão de bactérias na circulação sistêmica. Portanto, tratamento com inibidores específicos da COX-2 podem retardar a cicatrização de úlceras já formadas ou ainda diminuir a capacidade de defesa diante da presença de microrganismos invasores, apesar de provavelmente não haver efeito direto no dano gástrico como observado com AINEs convencionais (KUMMER *et al.*, 2002).

Ainda existem muitas divergências em relação a se erradicar ou não o *H. pylori* em pacientes que devem utilizar o AINEs. Casos como esta infecção bacteriana estão associados à presença de fatores de riscos, como a úlcera péptica, gerando a necessidade do uso prolongado dos anti-inflamatórios, pois o risco se potencializa amplamente nestes casos (ZATERKA, 2008; MONTEIRO *et al.*, 2008).

PAPEL DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE QUANTO AO USO DOS AINEs

Venerito *et al.* (2010) relatou que a primeira opção para reduzir a toxicidade gastrointestinal do AINEs é evitar medicamentos que aumentam o risco de hemorragia gastroduodenal induzida por AINEs. Portanto, sempre que possível, a ingestão de fármacos como anticoagulantes e glucocorticosteróides deve ser evitada. Além disso, quando for prescrito, somente um único AINE deve ser utilizado e se possível com a menor dose terapêutica.

Devido aos fatores de riscos e ao uso indiscriminado dessas classes de fármacos, alguns cuidados devem ser destinados à população em geral, cabe aos profissionais de saúde exercer este papel de orientação. Os AINEs são os mais comercializados, pois além de não exigirem receita médica, costumam ter preços acessíveis (aspirina, dipirona, ibuprofeno, paracetamol, etc.). A dor é responsável pela busca acentuada de AINEs para o alívio desses sintomas. Muitas pessoas são expostas ao trabalho que exige esforço físico e com carga horária extensa estão suscetíveis à dores musculares e dores de cabeça, muitos medicamentos são utilizados sem

nenhuma prescrição médica e orientação correta por farmacêuticos, médicos e enfermeiros. Além disso, pessoas que fazem o uso crônico de AINEs e que apresentam algum fator de risco podem representar um gatilho para desenvolver efeitos adversos gastrointestinais (FITZGERALD *et al.*, 2001). Cabe ao profissional farmacêutico, perguntar o histórico do paciente sobre possíveis usos de AINEs anteriormente, para levar à informação ao mesmo sobre os riscos da utilização dessa classe de medicamento (KUMMER *et al.*, 2002).

Para os pacientes que apresentam histórico de gastrite, refluxo gastroesofágico ou úlcera é muito importante que o profissional da área da saúde indique um fármaco inibidor da bomba de próton, como o omeprazol, ou um fármaco antagonista do receptor histamínico, como a ranitidina. Estes fármacos atuam por meio da diminuição da produção de ácido clorídrico no estômago. Para casos específicos de úlcera péptica associada ao uso de AINES é comum associar a ranitidina ou mesmo o omeprazol para diminuir os riscos de sangramentos. Estes fármacos são indicados principalmente para promover a cicatrização de úlceras gástricas duodenais (MORAES *et al.*, 2004).

Pacientes com casos de infecção com *H. pylori* e associação com AINEs, os profissionais devem informar os pacientes do risco do desenvolvimento de úlceras. Assim, em casos de infecção por *H. pylori* é importante o farmacêutico e o médico orientar sobre a administração associada de antimicrobianos e estas classes de fármacos que inibem a secreção gástrica (KUMMER *et al.*, 2002).

Pacientes com histórico de gastrite, úlceras ou refluxo devem ser orientados sobre o risco de consumir bebidas alcólicas, tabagismo, uso de corticoides, uso de AAS e ingestão de substâncias ácidas, como o café. Todos esses hábitos devem ser evitados para a correta prevenção de efeitos adversos gastrointestinais para os pacientes que necessitam do uso crônico de AINEs (VOMERO *et al.*, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível concluir que as AINEs tradicionais ou convencionais (inibidores da COX-1) são responsáveis pelos efeitos gastrointestinais indesejáveis, com riscos de úlceras e hemorragia. Isto deve-se principalmente à produção diminuída de PGs citoprotetoras e TXs, assim como outros mecanismos estão envolvidos. Por outro lado, os inibidores seletivos para a COX-2 ou os fármacos AINEs com maior afinidade à COX-2 como por exemplo a nimesulida e o etodolaco, apresentam uma tendência a terem menores riscos gastrointestinais, uma vez que

não interferem na síntese dessas substâncias importantes para a integridade da mucosa gastrointestinal.

Deve-se também levar em consideração os fatores de risco do paciente usuário de AINEs. É importante que os profissionais da saúde estejam atentos com relação à anamnese do paciente e devem alertá-los sobre o uso de anti-inflamatórios para promover o uso racional dos medicamentos, abrangendo desde a prescrição, orientação, posologia e quanto ao uso e administração para minimizar as interações medicamentosas.

A dor é responsável pela busca acentuada de AINEs. A partir disso, muitas pessoas optam pelo uso dessa classe de medicamento pelo baixo custo no mercado e pelo fácil acesso por ser uma classe que não necessita de prescrição médica. Devido ao fato dos AINEs serem medicamentos bastante consumidos atualmente, necessita-se de uma orientação pelo profissional farmacêutico e conscientização dos pacientes com problemas no sistema gastrointestinal, para que façam o uso correto dessa classe de medicamentos com finalidade de evitar a ocorrência desses danos gastrointestinais futuramente.

REFERÊNCIAS

ASSIS, K. M. **Uso Irracional de AINEs por idosos**: uma revisão sistemática. 4º Congresso de Envelhecimento Humano – Vol. 2. 2015.

BATLOUNI M. **Anti-Inflamatórios Não Esteroidais: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro Vasculares e Renais**. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil. Arquivo Brasileiro de Cardiologia. Pág. 556-563. 2010.

BRUNTON, L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman As bases Farmacológicas da Terapêutica**, 7ª edição, pg. 601-611 e pg. 869-881, 2010.

CHARRUA, B. A. **Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatório não-esteróides**. Jornal Português de Gastroenterologia, 2010.

DAJANI, E. Z. E ISLAM, K. **Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man**. Journal of Physiology and Pharmacology, pp. 117-33. 2008.

FILHO C.C.V; SILVA D.A. Avaliação da dispensação de fármacos parcialmente seletivos para COX-2. **Biomédica Brasiliense**. Volume 4. Nº 2. 2013.

FITZGERALD, G. A., PATRONO, C. **The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2.** The New England Journal of Medicine, 345 (6), pp. 433-442. 2001.

FUJIMORI, S.; GUDIS, K.; SAKAMOTO, C. A. **Review of Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal Injury:** Focus on Prevention of Small Intestinal Injury. *Pharmaceuticals*, v. 3, p. 1187-1201, 2010.

GOULART, I.C; CESAR, J. A. Automedicação em menores de cinco anos em municípios do PA e PI; Prevalência e fatores associados. **Revista Brasileira Saúde Mater. Infantil.** v.12. n.2, 2012.

GUDIS, K.; SAKAMOTO C. “The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection,” *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 50, no. 1, pp. S16–S23, 2005.

HAHN, S. R. **Avaliação farmacológica de anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) em hospital geral do interior do RS.** Dissertação, 2006.

HOWARD, P. A. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular Risk.** J. Am. Coll. Cardiol. 2014.

KLEIN, A.; ELIAKIM, R. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals*, v. 3, p. 1084-1092, 2010.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Anti-inflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia.** v. 52; p. 498-512, 2002.

MONTEIRO, E. C. A; TRINDADE; M. F. T.; DUARTE, A. L. B. P.; CHAHADE, W. H. **Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).** Temas de reumatologia clínica, v. 9, p. 53-63, 2008.

MORAES, R. S.; FUCHS, F. D. Fármacos utilizados em sangramento digestivo alto. In: ed. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.** 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.824-830. 2004

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. M.; METSAVAHT, L. **Anti-inflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local.** Acta Fisiatr., v. 16(4); p. 186-190, 2009.

NIKOSE, S.; ARORA, M.; SINGH, P.; NIKOSE, D.; GADGE, S. V.; KHAN, S. **Gastrointestinal Adverse Effects due to Use of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs in Non-Traumatic Painful Musculoskeletal Disorders.** J. Gastrointest. Dig. Syst., v. 5, 2015.

PIZZANI, L. A arte da pesquisa bibliográfica na busca do conhecimento. **Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação.** Campinas, v.10, n.1, 2012.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HERDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**, 7ª edição, p. 318-321, 2013.

SILVA, M. G.; LOURENÇO, E. E. Uso Indiscriminado de anti-inflamatórios em Goiânia-GO e Bela Vista-GO. **Revista Científica do ITPAC.** v.7; n.4, 2014.

SINHA, M. Current Perspectives in NSAID - Induced Gastropathy. **Review Article.** New Delhi, India. 2013.

SOSTRES, C. GARGALLO, C. J.; LANAS, A. **Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract.** Best Practice and Research Clinical Gastroenterology, pp. 121-132. 2010.

SOSTRES, C. GARGALLO, C. J.; LANAS, A; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. **Arthritis Res. Ther.**, v. 15; 2013.

TAVARES T. **Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2.** Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde Ciências Farmacêuticas Porto, 2012.

TOMISATO, W.; TSUTSUMI, S.; ROKUTAN, K.; TSUCHIYA, T.; MIZUSHIMA, T.; “**AINEs induce both necrosis and apoptosis in guinea pig gastric mucosal cells in primary culture,**” American Journal of Physiology, vol. 281, no. 4, pp. G1092–G1100, 2001.

VENERITO, M.; WEX, T.; MALFERTHEINER, P. **Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastroduodenal Bleeding: Risk Factors and Prevention Strategies.** Pharmaceuticals, v. 3, p. 2225-2237, 2010.

VILETTI, F.; SANCHES, A. C. C. **Uso Indiscriminado e/ou irracional de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) observados em uma farmácia de dispensação.** Visão Acadêmica, v.10, 2009.

VOMERO, N. D.; COLPO, E. **Cuidados Nutricionais na Úlcera Péptica**. Nutrição do Centro Universitário Franciscano – UNIFRA, Santa Maria, RS, Brasil. 2014.

VONKEMAN, H. E.; VAN DE LAAR, M. A. F. J. **Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention**. Seminars in Arthritis and Rheumatism, v. 39, p. 294-312, 2010.

ZATERKA, S. Lesões induzidas por AINEs no sistema digestório. **RBM Revista Brasileira de Medicina**, n. 10, 2008.

ZIDAR, N.; ODAR, K.; GLAVAC D.; JERSE M.; ZUPANC T.; STAJER D. “**Cyclooxygenase in normal human tissues is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform?**” Cellular and Molecular Medicine B, vol. 13, no. 9, pp. 3753–3763, 2009.