

USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS: MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS COLATERAIS

Kevin da Silva Oliveira¹; Bruna Pereira da Silva²; Eduardo Bezerra de Almeida³

¹²³Universidade Estadual da Paraíba, UEPB. kevinbv12@gmail.com¹; bruna.silva@outlook.com²; eduardo_almeida17@outlook.com³

Resumo

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) é uma das classes de fármacos mais utilizadas no mundo. Indicado para processos inflamatórios, apesar de seguro o uso indiscriminado desses medicamentos tem demonstrado uma série de efeitos colaterais relacionados ao mecanismo de ação de cada medicamento. Desta forma, através de uma revisão de literatura foi exposto diversos efeitos colaterais causados pelo uso irracional dos AINEs, com o objetivo de atualizar a comunidade científica e conscientizar os próprios pacientes. Reações gastrointestinais, renais, hepáticas, de hipersensibilidade, cardiovasculares e na gestação foram encontradas na literatura demonstrando como o uso de AINEs deve ser utilizado de forma racional e orientado por profissionais de saúde habilitados.

Palavras chave: AINEs, Uso irracional, Efeitos colaterais.

Introdução

A inflamação é uma resposta de defesa do organismo a lesões teciduais e infecções por microorganismos patogênicos. Esta resposta possui cinco sinais bem característicos como o calor, o rubor, a dor, o edema e a perda de função do local inflamado. Esse processo se medeia através das prostaglandinas (PG) derivadas do ácido araquidônico pela via das ciclooxigenases.

Os fármacos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) surgiram pela necessidade de combater processos inflamatórios que podem trazer danos ao organismo e desconfortos causados principalmente pela dor e edema. Estes fármacos inibem as isoformas das enzimas ciclooxigenases (COX), em especial a ciclooxigenase1 (COX-1), que é a forma encontrada constitutivamente em diversos tecidos do organismo, e a ciclooxigenase2

(COX-2), uma forma que é principalmente induzida na inflamação, classificando os AINEs quanto a seletividade para a COX em dois subgrupos, os fármacos não seletivos para COX e os fármacos seletivos para a COX-2. (Da SILVA *et al.*, 2014).

O grupo dos AINEs não seletivos da COX é o mais antigo a ser utilizado no tratamento da inflamação, da dor e edemas derivados da inflamação. E são considerados os mais propícios a apresentar reações adversas, pois a COX-1 é a isoforma encontrada fisiologicamente em vários tecidos do corpo, garantindo a homeostasia destes tecidos, tais como a proteção da mucosa do trato gastrointestinal, o controle do fluxo sanguíneo renal, em respostas autoimunes, em algumas funções dos sistemas respiratório, nervoso, cardiovasculares e reprodutivas (VARALDA & MOTTA, 2009). Enquanto o bloqueio da COX-2, por ser a isoforma induzida na inflamação, irá ser responsável pela função esperada dos AINEs. Por este motivo, os fármacos seletivos para a COX-2 não apresentarão os efeitos indesejados que os não seletivos apresentam, embora seja descrito danos nos sistemas cardiovascular, cerebrovascular, renal e no sistema reprodutor feminino, com a terapia pelos coxibes, o que questiona seu uso (Da SILVA *et al.*, 2014).

Conhecer e estabelecer os principais riscos que um paciente está sujeito ao fazer uma farmacoterapia com algum destes medicamentos é indispensável para qualquer profissional da saúde, pois os AINEs são uma das classes farmacêuticas com maiores vendas no mundo todo, sendo alvo de automedicação pela população (BANDEIRA *et al.*, 2013 *apud* LAPORTA *et al.*, 2005). O que causa um certo grau de reações adversas bastante frequentes em meio a população. Com isso, o intuito deste estudo é discutir e expor as principais reações negativas, tal como novas descobertas quanto aos danos, causadas pelos AINEs, para fornecer ao meio acadêmico uma visão mais recente sobre estes problemas.

Metodologia

Para a revisão da literatura, foram utilizadas pesquisas de fontes teóricas on-line como: Scielo, Google acadêmico, Lilacs e portais on-line de revistas de âmbito acadêmico, sendo utilizados artigos dos últimos 7 anos em português. Foram utilizados descritores como: “Características gerais dos AINEs”, “Reações adversas do uso de inibidores das ciclooxigenases”, “Complicações gastrointestinais resultantes do uso de antiinflamatórios não esteroidais”, “Efeitos colaterais do uso de AINE seletivos para a COX-2”, “Danos hepáticos associados

aos AINEs”. Como critério de inclusão dos estudos foi usado o método de abordagem das reações adversas dos AINEs, excluindo artigos com mesmos temas e estudos anteriores a 2009.

Resultados e discussões

Para a realização deste estudo, foram selecionados 13 trabalhos de âmbito acadêmico, sendo encontrados artigos de revisão e diretos, editoriais de revistas, monografias, entre outros. Dentre eles, os artigos de revisão tiveram uma prevalência de cerca de 46,15%, seguido pelos artigos diretos que foram 30,75%.

Tabela 1. Tipos de publicação dos trabalhos selecionados

Tipos	Nº de trabalhos	%
Artigos de revisão	6	46,15%
Artigos diretos	4	30,75%
Editorias de revista	2	15,40%
Monografias	1	7,7%

Fonte: Dados da pesquisa.

Os AINEs não devem ser considerados os fármacos de primeira escolha para o alívio de dores leves a moderadas, além de não serem indicados em inflamações que não

devam ser inibidas, já que a inflamação natural é uma resposta de defesa do organismo a agentes lesivos, sendo aconselhado o tratamento contra a gênese do problema. (Da SILVA *et al.*, 2014).

Tabela 2. Classificação dos AINEs de acordo com a estrutura química e mecanismo de ação.

Classes terapêuticas	Nome genérico ou químico	Efeitos mais importantes	Mecanismo de ação
Salicilatos	Ácido salicílico	Aliviam dor de baixa intensidade, são efetivos analgésicos, apresentam efeitos sobre o trato gastrointestinal (TGI)	Inibidores não seletivos de COX
	Ácido acetilsalicílico (AAS)		
	Difunisal		
Derivados do ácido acético	Diclofenaco de sódio	Potência moderada, superior ao AAS, bem como os efeitos no TGI	Inibidores não seletivos de COX
	Indometacina		
	Sulindaco		
	Elodolaco		
	Cetorolaco		
Derivados do ácido fenilacético	Ácido metanâmico	Ação central e periférica; efeitos sobre o TGI; antagonizam diretamente certos efeitos dos PGEs	Inibidores não seletivos de COX
	Ácido flufenâmico		
Derivados do ácido propiônico	Ibuprofeno	Inibidores não seletivos da COX com efeitos terapêuticos e colaterais comuns aos outros AINEs	Inibidores não seletivos de COX
	Naproxeno		
	Cetoprofeno		
Derivados do ácido anílico	Piroxicam	Inibidor não seletivo da COX	Inibidores não seletivos de COX
	Meloxicam		
Derivados coxibs	Celecoxibe	Menores índices de reações adversas gastrointestinais e maior risco cardiovascular	Inibidores seletivos de COX-2
	Rofecoxibe		

Fonte: MURI; SPOSITO; METSAVAHT (2009, p. 188).

Os AINEs não seletivos a COX, a primeira classe de antiinflamatórios a ser utilizada, por não serem específicos da enzima COX-2, inibindo também a COX-1, irão influenciar em diversos mecanismos homeostáticos de tecidos e órgãos do organismo, como por exemplo a inibição do processo de ativação plaquetário e da síntese de tromboxanos (TXA₂), assim como uma baixa nos níveis de PGs renais, causando também vasoconstrição nos rins o que irá resultar na baixa da filtração glomerular. A inibição da COX-1 também resulta numa menor síntese de PGI₂ e PGE₂, responsáveis por proteger a parede do trato GI inibindo a liberação do ácido clorídrico no estômago, aumentando também a secreção ácida no estômago.

Com isso, são responsáveis pela maioria das reações adversas que os AINEs podem causar.



Figura 1. Mecanismo de ação dos inibidores da COX-1.

Fonte: BATLOUNI (2010, p. 558).

As reações adversas conhecidas causadas pelos AINEs são melhor expressas como:

Reações gastrointestinais

Segundo Da Silva *et al.* (2014), cerca de 20% a 40% dos usuários de AINE não seletivos para a COX-2 apresentam lesão na mucosa gastroduodenal em seu achado endoscópico, e Da Silva & Lourenço (2014) remetem a causa a um aumento da difusão de ácido na mucosa gástrica causado pelos AINEs não seletivos. A inibição de COX-1 vai reduzir a síntese de PG gástricas que são citoprotetoras da mucosa, promovendo o desenvolvimento de úlceras, e de sangramento ao reduzir a adesivagem plaquetária. Outros sintomas gastrointestinais recorrentes são a dispneia, náuseas, vômitos, anorexia e dores abdominais. (Da SILVA & LOURENÇO, 2014).

A inibição da COX-1 no trato gastrointestinal irá impedir a formação de PG, sobretudo prostaciclina (PGI₂) e PGE₂, necessárias como citoprotetoras da mucosa gástrica ao induzir a secreção de muco protetor, aumentar o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica e inibir a secreção ácida do estômago (CHARRUA, 2010).

Mendes e colaboradores (2012) indicam que apesar dos inibidores seletivos da COX-2 serem pouco associados com danos ao sistema gastrointestinal, dados da literatura sugerem que os Coxibes não estão isentos destes efeitos. Esses fármacos relacionam-se com a perda da atividade cicatrizante em pacientes que já apresentam úlceras, bem como diminuição da atividade protetora contra a invasão de microrganismos para a corrente sanguínea, como o *Helicobacter pylori*.

Reações no sistema renal

Segundo Melgaço e colaboradores (2010), os efeitos adversos causados pelos AINEs e relacionados para o sistema renal são mais encontrados em usuários com perfusão sanguínea renal comprometida e que fazem uso de AINE a bastante tempo. Eles também caracterizam como grupo de risco para as alterações renais causadas por AINE os pacientes com queda da taxa de filtração glomerular, por hipovolemia, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose ou nefróticos com altos níveis de proteinúria, tal como pacientes com nefrite lúpica, hipertensão, diabetes e naqueles que fazem uso concomitante de AINE e diuréticos ou que fazem uso abusivo de analgésicos.

A inibição da COX-1 e consequentemente das PG homeostáticas,

PGE2 e PGD2, presentes em distintas regiões renais, irá ocasionar uma diminuição da perfusão renal total e redistribuir o fluxo sanguíneo para o córtex, o que resultará em vasoconstrição renal aguda, isquemia medular e, em certas condições, insuficiência renal aguda. Além disso, PGs irão controlar efeitos diuréticos e natriuréticos, contribuindo para manter a taxa de filtração glomerular. Essas PGs constituem um mecanismo autorregulador em presença da diminuição da perfusão renal, como na insuficiência cardíaca e em condições de hipovolemia e a inibição da formação dessas PGs irá resultar em perda do equilíbrio homeostático dos rins. (BLATOUNI, 2010).

Ainda segundo Blatouni (2010), o uso prolongado de AINE poderá causar elevação de 5 a 6 mmHg da pressão arterial média, principalmente em hipertensos, e pode interferir com os efeitos anti-hipertensivos de diuréticos, betabloqueadores e inibidores da ECA, pois os AINEs irão estimular a reabsorção de sódio pelos rins.

Reações no sistema hepático

Bessone (2011) indica que a incidência de doença hepática induzida por AINE relatada na maioria dos estudos é uniforme, variando entre 1 e 5 casos por 100.000 pessoas expostas. E Da Silva & Lourenço apontam que os AINEs podem

desencadear aumento de transaminases proporcional ao tempo de uso de dose, o que pode culminar em dano hepático grave.

O paracetamol, AINE com mecanismo de ação não muito esclarecido (mas que atua na COX-3, variante da COX-1, encontrada no cérebro) e de venda livre, é considerado hepatotóxico e causa danos sérios ao fígado (LOPES & MATHEUS, 2012).

Sua hepatotoxicidade está ligada ao metabólito N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), produto de sua degradação pela via do citocromo P450 (DANTAS, 2013). Este metabólito tem ação hepatotóxica ao promover a apoptose de células da parede hepática e em condições normais é inativado pela glutathione, porém, em condições de baixa nos níveis de glutathione, o NAPQI irá promover uma hepatotoxicidade grave no organismo. (LOPES & MATHEUS, 2012).

Reações de hipersensibilidade

Da Silva e colaboradores (2014) evidenciam que há restrições no uso de AINE em pacientes com histórico de hipersensibilidade, que se manifestam com reações de urticária generalizada, angioedema, edema de glote, laringoespasma, rinite, dermatite, hipotensão e choque anafilático.

Varalda & Motta (2009), evidenciam que os pacientes que evidenciaram uma sensibilidade a um AINE específico, podem desenvolver urticária e/ou angioderma em reexposição à droga, e que as reações provavelmente são mediadas por mecanismo imunológico. Eles ainda enfatizam que os AINE foram fator importante para um quadro de exacerbação da urticária em 30% dos pacientes com urticária crônica.

Arruda (2014) indica uma manifestação clínica de hipersensibilidade a AINE conhecida como síndrome de Samter, também conhecida como doença respiratória exacerbada da aspirina que se caracteriza por sintomas respiratórios como obstrução brônquica, dispneia, congestão nasal e rinorreia, e ocorre em pacientes com asma e/ou rinosinusite com polipose nasossinusal subjacentes. Os sintomas usualmente ocorrem em 30 a 60 minutos da ingestão de AINE, e podem ser acompanhados de sintomas oculares, cutâneos, ou gástricos.

No entanto, o uso de AINEs seletivos para COX-2 tem sido associado a diversas reações negativas nos seus usuários, pois o seu uso ao invés de inibir, irá aumentar a síntese de TXA₂, diminuindo os níveis de PGI₂, levando a uma ativação plaquetária, o que pode acarretar em trombose. Os seletivos para a COX-2 podem também aumentar a

retenção de sódio, podendo levar a uma insuficiência cardíaca e insuficiência renal, além de edemas.

Reações cardiovasculares, cerebrovasculares e riscos trombóticos

Sabe-se que os AINE seletivos para a COX-2 irão bloquear principalmente as PGI₂, responsáveis pelo efeito antitrombótico, vasodilatação e redução da agregação plaquetárias, causando assim um desequilíbrio na homeostasia entre as PGI₂ e os Tromboxanos (TXA₂), já que os AINEs seletivos para a COX-2, não inibem a produção de TXA₂, responsáveis pelos efeitos de vasoconstrição, agregação plaquetária e proliferação vascular. (MENDES *et al.*, 2012; Da SILVA *et al.*, 2014).

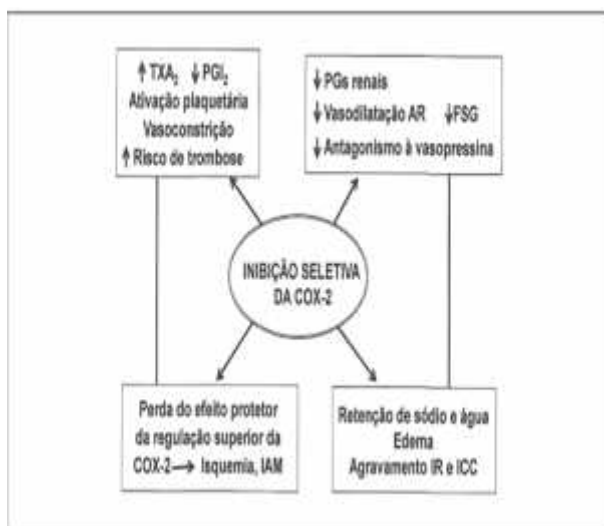


Figura 2. Mecanismo de ação dos inibidores da COX-2

Fonte: BATLOUNI (2010, p. 559).

Este desequilíbrio da homeostase destes dois prostanóides irá acarretar em sérios problemas vasculares, pois irá promover a agregação plaquetária e a vasoconstrição, causando danos cardiovasculares, cerebrovasculares e potencialmente causando a formação de placas plaquetárias na circulação sanguínea, podendo evoluir para trombos sistêmicos (BATLOUNI, 2010).

Mendes e colaboradores (2012) enfatizam que mesmo AINE considerados não seletivos para a COX, em doses elevadas, poderão se tornar seletivos para a COX-2, como é o caso do Diclofenaco, e coxibes seletivos poderão se tornar não seletivos para a COX. Com isso, evidencia-se que até mesmo AINE não seletivos para a COX poderão apresentar efeitos cardiovasculares, dependendo da dosagem na qual é utilizado.

Reações na gestação

Os AINEs possuem a capacidade de atravessar a placenta, por isso, nos dois primeiros trimestres da gravidez, o uso não é recomendado, sendo permitido em casos de extrema necessidade e usado na menor dose possível. Porém, após a 30^a semana de gestação o uso é proibido, pois apresenta o risco de causar fechamento prematuro do ducto arterial e diminuição do líquido amniótico. O fechamento prematuro do ducto

arterial, evento raro em decorrência do uso de AINE antes da 29^a semana, é aumentado em 50 a 70% na 34^a semana, chegando a 100% a partir da 36^a semana de gravidez. Após 30 semanas, se o uso se fizer necessário, deve-se monitorar circulação fetal e líquido amniótico por ultrassonografia, uma ou até duas vezes por semana (ODOULI, 2003; *apud* PINHEIRO & WANNMACHER, 2012).

De acordo com Da Silva & Lourenço (2014), algumas mulheres podem apresentar inibição do ciclo menstrual, causando amenorreias secundárias ao utilizarem AINE. E Odouli (2003; *apud* PINHEIRO & WANNAMACHER, 2012) aborda um estudo de base populacional que demonstrou um aumento de 80% na taxa de risco de aborto espontâneo associado ao uso de AINE, aumentando esse risco com uso próximo da concepção ou por mais de uma semana de uso.

Tanto a COX-1 como a COX-2 são expressas no miométrio durante a gravidez, sendo que a expressão da COX-2 é maior do que a expressão da COX-1. Esses achados sugerem que a COX-2 seria responsável pela produção de PG durante o trabalho de parto e que a inibição seletiva da isoenzima COX-2 poderia retardar o trabalho de parto espontâneo em mulheres grávidas (ZUO *apud* PINHEIRO & WANNMACHER, 2012).

Conclusão

Tendo em vista a frequente utilização de AINEs pela população, muitas vezes resultantes de automedicação, é evidenciada a necessidade de uma melhor distribuição de informações, tanto para a população em geral como para profissionais da saúde, sobre o uso e as possíveis reações não desejadas destes medicamentos. Através dos mecanismos de ação ficou evidenciado a relação com os possíveis efeitos colaterais, até mesmo no caso de AINEs seletivos. Sendo assim, este estudo evidencia a necessidade de uma melhor abordagem pública sobre os efeitos adversos que estes medicamentos tão usados podem ocasionar aos usuários.

Referências

- ARRUDA, L.K. Classificando reações de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) na prática clínica: uma tarefa em sete passos. **Jornal brasileiro de alergia e imunologia**, vol. 2, n. 3, 2014, p. 83-87.
- BESSONE, F. Hepatotoxicidade pelos AINEs. **Gastroenterol. Endosc. dig.**, vol. 30, 2011, p. 19-21.

BATLOUNI, M. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro Vasculares e Renais. **Arquivo brasileiro de cardiologia**, vol. 94, n. 4, 2010, p. 556-563.

CHARRUA, B. A. Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatórios não-esteróides em Portugal. **Jornal português de gastroenterologia**, vol. 17, n. 5, 2010, p. 196-197.

DANTAS, R. T. **Hepatotoxicidade do paracetamol em pacientes com dengue**. Universidade federal da Bahia, 2013.

Da SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Revista científica do ITPAC**, vol.7, n. 4, pub. 5, 2014.

Da SILVA, M. G.; LOURENÇO, E. E. Uso indiscriminado de antiinflamatórios em Goiânia-GO e Bela Vista-GO. **Revista científica do ITPAC**, vol.7, n. 4, pub. 9, 2014.

LOPES, J.; MATHEUS, M. E. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Revista brasileira de farmácia**, vol. 93, n. 4, 2012, p. 411-414.

MENDES, R. T.; STANEZYK, C. P.; SORDI, R.; OTUKI, M. F.; Dos SANTOS, F. A.; FERNANDES, D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. **Revista brasileira de reumatologia**, vol. 52, n. 5, 2012, p. 774-782.

MELGAÇO, S. S. C.; SARAIVA, M. I. R.; LIMA, T. T. C.; JÚNIOR, G. B. S.; DAHER, E. F. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Revista da Faculdade de**

Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP, vol. 43, n. 4, 2010, p. 382-390.

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. M.; METSAVAHT, L. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. **Revista Acta Fisiátrica**, vol. 16, n. 4, 2009, p. 186-190.

PINHEIRO, R. M.; WANNMACHER, L. Uso Racional de Anti-inflamatórios Não Esteroides. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, n. 5, 2012.

VARALDA, D. B.; MOTTA, A. A. Reações adversas aos antiinflamatórios não esteroidais. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, vol. 32, n. 1, 2009, p. 27-34.