



O USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs) E SEUS EFEITOS GASTROINTESTINAIS

Autora: Amanda Carvalho de Aquino; Co-autores: Elisama de Cavalcante Paiva; Kaio Moreira Couto; Maria das Graças Mendes Silva Rodrigues; Orientadora: Alyne da Silva Portela.

Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande – medicina.amanda.aquino@gmail.com

RESUMO

Introdução: Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os medicamentos mais usados do mundo. Esses agentes proporcionam efeitos antiinflamatórios, analgésicos e antipiréticos. Todavia, há também um amplo espectro de efeitos adversos, sendo as complicações gastrointestinais (GI) um dos mais importantes. Frente a essa situação, é imperioso que o profissional de saúde, sobretudo o médico e o farmacêutico, conheça o adequado manejo dos pacientes que irão receber tratamento com AINE. Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo abordar a relação do uso de AINEs e risco de complicações GI expondo o adequado manejo de pacientes a serem submetidos ao tratamento. **Metodologia:** Trata-se de um levantamento bibliográfico por meio de consulta nas bases de dados eletrônicos Scielo, PubMed, monografias, protocolos, sites, revistas especializadas na área, periódicos e livros. Como critério de inclusão, selecionaram-se publicações de 2008 a 2017, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, cujo acesso foi permitido, buscando-se pelas palavras-chave “antiinflamatórios não esteroidais”, “NSAIDS effects” e “*Helicobacter pylori*”. **Resultados:** Por inibição da ciclooxigenase 1 (COX-1) pelos AINEs teremos como consequência reações adversas que terão como principal alvo a mucosa gastrointestinal. Nota-se que essa isoenzima é responsável pela síntese de prostaglandinas que possuem efeito protetor gástrico. Com observação dos grupos de risco, entre eles história prévia de úlcera péptica, infecção por *Helicobacter pylori*, entre outros. **Discussão:** O manejo dos pacientes que irão receber tratamento com AINEs deve ser precedido obrigatoriamente por uma avaliação do risco gastrointestinal individual. Em grupos que apresentam algum fator de risco, o uso de AINEs deve ser bastante restrito. No caso de infecção por *Helicobacter pylori* foi recomendado a suspensão do medicamento, mas se necessário a sua prescrição é aconselhável o acompanhamento com medicamentos de efeito protetor. A substituição por medicamentos seletivos de ciclooxigenase 2 (COX-2) não é de total confiabilidade, pois existe ainda bastante controvérsia quanto a seu uso e benefício. **Conclusão:** O uso dos AINEs deve ser bastante cauteloso em vista a observar sua associação com os fatores de riscos encontrados no cotidiano clínico. Nesse sentido, é crucial que o prescritor atente sobre esses fatores a fim de evitar complicações gastrointestinais, tais como a formação de desconfortos abdominais, úlceras e até mesmo hemorragia, decorrentes do uso de inibidores de COX-1.

Palavras-chave: antiinflamatórios não esteroidais; NSAIDS effects; *Helicobacter pylori*.

INTRODUÇÃO

A inflamação é um processo de bastante complexidade caracterizado pela resposta tecidual contra lesão celular, que envolve um grande número de células e mediadores químicos e biológicos, os quais desencadeiam uma

complexa cascata de eventos bioquímicos e celulares. Nesse sentido, uma das causas de inflamação é o aumento na produção de prostaglandinas, sintetizadas pelas enzimas cicloxigenase (COXs) em decorrência de algum estímulo inflamatório.

Nesse contexto, os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem um dos grupos de fármacos mais consumidos em todo o mundo, o que se observa de forma crescente ao longo dos anos, devido ao aumento da esperança de vida e prevalência de doenças reumáticas. São medicamentos usados para reduzir a dor e inflamação resultantes de diversos tipos de lesões, de acordo com Figueiredo *et al* (2015)

Hodiernamente, as propriedades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias desses fármacos são amplamente conhecidas. Todavia, há também um amplo espectro de efeitos adversos, sendo as complicações gastrointestinais (GI) um dos mais importantes uma vez que mais de 40% dos consumidores desses medicamentos apresentarem sintomas referidos ao trato gastrointestinal (TGI) durante o tratamento, sendo os mais frequentes o refluxo gastroesofágico e sintomas dispépticos, conforme Marcen *et al* (2016).

Frente a essa situação, é imperioso que o profissional de saúde, sobretudo o médico e o farmacêutico, conheça o adequado manejo dos pacientes que irão receber tratamento com AINE. Dessa forma, o presente trabalho tem por escopo, de forma geral, abordar as especificidades dos AINEs no que se refere ao risco de complicações GI e a classificação de risco, bem como, de forma específica, expor o adequado manejo de pacientes a serem submetidos ao tratamento.

METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho, foi feito um levantamento bibliográfico por meio de consulta nas bases de dados eletrônicos Scielo, PubMed, monografias, protocolos, sites, revistas especializadas na área, periódicos e livros. Como critério de inclusão, selecionaram-se publicações de 2008 a 2017, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, cujo acesso foi permitido. As palavras-chave utilizadas para pesquisa foram “antiinflamatórios não esteroidais”, “NSAIDS effects” e “*Helicobacter pylori*”.

Os artigos selecionados foram analisados de modo a preencher os requisitos anteriores e classificados de acordo com a necessidade pela busca sobre informações acerca das especificidades dos AINEs no que se refere ao risco de complicações GI e a classificação de risco, bem como o adequado manejo de pacientes a serem submetidos ao tratamento, e a busca de propostas para a reabilitação de pacientes adultos que estão em tratamento da



Helicobacter pylori. Os artigos que não preenchem todos os requisitos listados não foram incluídos.

RESULTADOS

Os AINEs consistem em uma classe de medicamentos cujo mecanismo de ação se baseia na inibição de um grupo de enzimas, as ciclooxigenases (COXs), responsáveis pelo metabolismo do ácido araquidônico em prostaglandinas, as quais atuam como mediadores pró-inflamatórios que favorecem a vasodilatação prolongada, aumentam o fluxo sanguíneo e potencializam a ação de substâncias como a bradicinina, a histamina e a serotonina, capazes de aumentar a permeabilidade vascular e ativar terminações nervosas. Dessa forma, da capacidade de inibir COXs advêm as propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas dos AINEs, conforme Muri (2009).

Inobstante os benefícios supracitados, essa classe de medicamentos está associada a diversos eventos indesejáveis, dentre os quais se destacam pela frequência e gravidade os efeitos gastrointestinais adversos. Estes eventos incluem sintomas como desconforto gástrico, dispepsia, diarreia (mas algumas vezes constipação), náuseas, vômitos, sangramentos de estômago e duodeno, de acordo com Hawboldt (2008).

O uso de AINEs pode, ainda, ativar doenças inflamatórias intestinais quiescentes e causar dano tecidual (como úlceras) no trato gastrointestinal baixo, geralmente, após um longo período de uso. Estima-se que 34%-46% dos usuários de AINEs sejam portadores de alguma lesão gastrointestinal que, mesmo assintomática, representa riscos hemorrágicos graves ou perfuração.

Muitos AINEs são derivados do ácido carboxílico e se encontram na forma não ionizada no lúmen gástrico e, dessa maneira, podem ser absorvidos pela mucosa gástrica. Com a mudança de pH ácido para neutro, no interior da mucosa, a droga ionizada é armazenada temporariamente no interior das células epiteliais, o que causa dano às mesmas. Entretanto, esse dano "tópico" não parece ser de fundamental importância para a patogênese da sintomatologia ulcerosa. Essa última se deve principalmente a uma consequência da inibição sistêmica da atividade COX-1 da mucosa gastrointestinal (GI). Mesmo a administração intramuscular ou intravenosa de aspirina ou outros AINEs pode causar úlceras gástricas ou duodenais.

Por inibirem a COX-1, os AINEs impedem a síntese de prostaglandinas gástricas, conforme Marcen *et al* (2016), especialmente PGI₂ e PGE₂, que servem como agentes



citoprotetores da mucosa gástrica. Estes eicosanóides agem inibindo a secreção ácida pelo estômago, aumentando o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica e promovendo a secreção de muco citoprotetor. A inibição da sua síntese, portanto, acarreta ao estômago uma maior suscetibilidade às lesões; cujo aspecto característico, com infiltrado inflamatório, levou ao uso da denominação de gastropatia por AINE. Além disso, diminui a adesividade plaquetária, aumentando os riscos de sangramento. A indometacina, o sulindac e o meclofenamato sódico apresentam acentuada recirculação enteropática, o que aumenta os efeitos tóxicos destes fármacos.

Tais especificidades dos AINES se evidenciam pelo fato de mais de 40% dos consumidores desses medicamentos apresentarem sintomas referidos ao trato gastrointestinal durante o tratamento, sendo os mais frequentes o refluxo gastroesofágico e sintomas dispépticos, dentre outros, conforme de Monteiro *et al* (2008):

Efeitos leves	Dispepsia; e erosões gastrointestinais (estômago > bulbo duodenal);
Efeitos moderados	Anemia ferropriva; e úlceras gastrointestinais (estômago e intestino);
Efeitos graves	Sangramento gastrointestinal severo (estômago > bulbo duodenal > esôfago > intestino grosso e delgado); perfuração aguda (bulbo duodenal > cólon); e obstrução gástrica.

Tabela 1: Efeitos gastrointestinais decorrentes do uso de AINEs (Monteiro *et al*, 2008).

Apesar de todos os efeitos benéficos que os AINEs apresentam, a maioria dos usuários não têm percepção do risco a manifestação de potenciais efeitos adversos atrelados a esse grupo de medicamentos, para além das interações possíveis com outros fármacos. Estima-se, de acordo com Castel-Branco *et al* (2013), que dentre as ocorrências de reações adversas, 25% se devam aos AINEs.

Nesse sentido, o manejo dos pacientes que irão receber tratamento com AINE deve ser precedido obrigatoriamente por uma avaliação do risco gastrointestinal individual. De acordo com Marcen *et al* (2016), fatores que aumentam o risco de ocorrência de complicações gastrointestinais foram identificados e incluem, por ordem de importância:

1. História prévia de úlcera péptica;
2. Idade maior ou igual a 65 anos, sendo especialmente relevante quando a idade é maior que 70 anos;
3. Uso de dois ou mais AINE simultaneamente;
4. Uso concomitante de antiagregantes, anticoagulantes, corticoides ou inibidores



seletivos de recaptção de serotonina;

5. Infecção por *Helicobacter pylori*;
6. Comorbidade grave.

Em função da presença ou ausência desses fatores se estabelecem três grupos de risco distintos, e a inclusão de um paciente em cada um deles dependerá da estratégia de prevenção gastrointestinal a ser adotada, conforme Marcen *et al* (2016):

- A. Baixo risco: sem fatores de risco e que não tomam aspirina (ácido acetilsalicílico - AAS) ou tomam em doses baixas, e cuja taxa de eventos é menor que 1,5 por cada 100 pacientes-ano;
- B. Risco moderado: pacientes sem história ulcerosa e não anticoagulados que apresentem de um a dois fatores de risco e uma taxa de 1,5 a 10 eventos por cada 100 pacientes-ano.
- C. Risco alto: história de úlcera complicada, anticoagulados ou mais de dois fatores de risco e uma taxa de mais de 10 eventos por cada 100 pacientes-ano.

Entre os supracitados fatores de risco, a infecção por *Helicobacter pylori* é um exemplo que causa inflamação crônica da mucosa, essa doença tem evolução clínica variável, abrangendo gastrite, úlcera gástrica ou duodenal, atrofia da mucosa, carcinoma gástrico ou linfoma gástrico. O *H. pylori* pode ser considerado um fator que pode: (1) enfraquecer o sistema protetor da mucosa e (2) aumentar o dano da mucosa. O *H. pylori*, presente no muco, é um bacilo gram-negativo.

A conduta ideal no caso de paciente com a doença consiste em suspender o AINE e erradicar a bactéria. De acordo com Hawboldt (2008), a administração de um inibidor de bomba ou de antagonista H₂ (anti-histamínico) promove cicatrização rápida de úlceras induzidas por AINE após a suspensão deste.

Se houver necessidade de terapia contínua, é possível considerar o uso de inibidores seletivos da COX-2 (coxibes), embora não haja garantias de que essa alternativa elimine o risco de formação subsequente de úlcera. Alerta-se, também, para que se tenha cautela na escolha de coxibes como opção terapêutica em virtude da possível associação destes fármacos a eventos cardiovasculares adversos, conforme Moreira (2008).

Nesse sentido, Figueiredo *et al* (2015) observou que não houve aumento significativo do uso de inibidores seletivos de COX-2 com o objetivo de reduzir efeitos adversos gastrointestinais, o que se deve muito provavelmente ao temor por essa classe de AINEs ter a propriedade de aumentar o risco de eventos trombóticos, o que ocorre mais frequentemente com o seu uso prolongado.



Nos casos de uso contínuo de AINE, a cicatrização das úlceras também é possível com a administração de agentes supressores da secreção ácida, neste caso em doses mais elevadas do que as habituais e por período mais prolongado de uso (ex: 8 semanas ou mais). Nessa situação, os inibidores da bomba de prótons são superiores aos antagonistas dos receptores H₂ e ao misoprostol (taxa de inibição de 80-90% para os inibidores da bomba versus 60-75% para os antagonistas dos receptores H₂) e na prevenção da recidiva das úlceras gástricas e duodenais em caso de administração contínua de AINE, de acordo com Hawboldt (2008). O uso associado dos antagonistas dos receptores H₂ com AINE reduz a incidência de úlcera duodenal, mas não de úlcera gástrica, mais frequentemente associada ao uso de AINE.

Os efeitos adversos gastrointestinais decorrentes de uso de AINEs podem ainda ser agravados devido a interação medicamentosa com diversos grupos de medicamentos tais como AAS, inibidores seletivos de recaptção de serotonina, expectorantes, anticoagulantes, bifosfonato, antiagregantes plaquetários, corticosteróides e inclusive interações AINE-AINE, como observou Moreira (2008).

Na prevenção de lesões gastrintestinais induzidas por ácido acetilsalicílico de pacientes em uso continuado de ácido acetilsalicílico, mesmo em doses baixas (como agente antiplaquetário), constituem grupo de risco para complicações gastrintestinais, principalmente sangramento digestivo alto. Mesmo a preparação tamponada ou a de liberação entérica não reduz o risco de sangramento, embora possam causar menos sintomas dispépticos. A administração concomitante de antagonistas H₂ ou de inibidores de bomba de prótons diminui o risco de sangramento digestivo alto nesses pacientes.

Inobstante o extenso rol de interações medicamentosas entre AINEs e outros fármacos, Castel-Branco *et al* (2013) esclarece que a conduta mais apropriada é o acompanhamento farmacoterapêutico na maior parte dos casos, e não a simples suspensão ou modificação do medicamento. Dessa forma, a monitorização dos efeitos pelo médico e pelo farmacêutico é a estratégia mais apropriada diante de uma possível interação.

DISCUSSÃO

A ação antiinflamatória dos AINEs está relacionado a inibição de COX-2, enquanto seus efeitos indesejados - particularmente os que afetam o trato gastrointestinal - resultam predominantemente da sua inibição de COX-1. Dessa forma, os efeitos adversos gastrointestinais ocorreriam pela inibição na síntese de prostaglandinas que normalmente protegem a mucosa gástrica.



Nesse sentido, o manejo dos pacientes que irão receber tratamento com AINE deve ser precedido obrigatoriamente por uma avaliação do risco gastrointestinal individual. Em grupos que apresentam algum fator de risco, o uso de AINEs deve ser bastante restrito. Ademais, orienta-se para a importância do acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes.

No caso de infecção por *Helicobacter pylori*, recomenda-se a suspensão do medicamento ou, se necessária a sua prescrição, é aconselhável o acompanhamento com medicamentos de efeito protetor gástrico.

A substituição por medicamentos seletivos de COX-2 não é de total confiabilidade, pois existe ainda bastante controvérsia quanto a seu uso e benefício, especialmente no que se refere a sua associação com efeitos cardiovasculares indesejados.

CONCLUSÃO

O uso dos AINEs deve ser bastante cauteloso em vista a observar sua associação com os fatores de riscos encontrados no cotidiano clínico. Nesse sentido, é crucial que o prescritor atente sobre esses fatores a fim de evitar complicações gastrointestinais, tais como desconfortos abdominais, úlceras e até mesmo hemorragia, decorrentes do uso de inibidores de COX-1.

Vale ressaltar, ainda, o uso de inibidores seletivos de COX-2 também deve ser feito com cautela uma vez que também apresentam efeitos adversos inesperados.. Ademais, não está claro se os potenciais benefícios desses fármacos são suficientes para caracterizá-los como custo-efetivos, devido aos seus riscos associados e alto valor.

Conclui-se, ainda, pela importância do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes em uso de AINEs, sobretudo com atenção do médico e do farmacêutico para a presença de fatores de risco e monitorização do uso associado a outros medicamentos, a fim de se evitar interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill Interamericana Editora, 2012.

CASTEL-BRANCO, M. M. *et al.* As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, vol. 2, n. 2, p. 79-87, 2013. Disponível



em: <<http://www.actafarmacologicaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/3/103>>.

FIGUEIREDO, W. L. M.; ALVES, T. C. A. Uso dos anti-inflamatorios não esteroides no controle da dor aguda: revisão sistemática. **Rev Neurocienc**, vol. 23, n. 3, p. 463-467, 2015.

Disponível

em:

<<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2015/2303/revisao/1070revisao.pdf>>.

Acesso em: 22 abr. 2017.

HAWBOLDT, J. Adverse Events Associated with NSAIDs. **U.s. Pharmacist: A Jobson Publication**, New York, vol. 33, n. 12, p.1-8, dezembro de 2008. Mensal. Disponível em:

<<https://www.uspharmacist.com/article/adverse-events-associated-with-nsaids>>. Acesso em:

22 abr. 2017.

MARCEN, B.; SOSTRES, C.; LANAS, A. AINE y riesgo digestivo. **Aten Primaria**, Vol. 48, n. 2, p. 73-76, 2016. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S0212656715001882/1-s2.0-S0212656715001882-main.pdf?_tid=a428d0d6-2870-11e7-ab44-00000aacb35f&acdnt=1492985171_7412f31a339b3bfc7ac795632859ba02>.

Acesso em: 22 abr. 2017.

MONTEIRO, E. et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES). Grupo Editorial Moreira Jr., Vol. 9; n. 2; p. 53-63, maio de 2008. Disponível em:

<http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3744>. Acesso em: 22

abr. 2017.

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. de M.; METSAVAHT, L. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. **ACTA FISIATR**, vol. 16, n. 4, p. 186–190, 2009.

Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103285/101723>>.

Acesso em: 22 abr. 2017.