AVALIAÇÃO FARMACÊUTICA DOS RISCOS DO USO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS

Clara Paiva Lima[1], Heloisa Raquel de Oliveira Silva[1],
Victoria Bernardo Pogian[1], Valter Garcia Santos[2]

recebido em 23/04/2019
aceito em 19/11/2020

1 Acadêmica do curso de Farmácia, Universidade Santa Cecilia- Santos/SP
2 Professor do Curso de Farmácia, Universidade Santa Cecília- Santos/SP

Resumo : A classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) indicados para processos inflamatórios constituem um dos fármacos mais utilizados no mundo. Foi realizada uma revisão bibliográfica com objetivo de revisar os aspectos farmacológicos dos AINES, seus riscos eminentes e ressaltar a importância do farmacêutico na contribuição e racionalização no uso dos medicamentos. Apesar de seguro, o usos irracional desses medicamentos demonstra diversos efeitos colaterais relacionados ao mecanismo de ação. Os riscos encontrados à utilização exacerbada de AINE foram riscos cerebrovasculares, renais, hepáticos, cardiovasculares e trombóticos, gastrintestinais, gestacionais e fetais. Concluindo que a utilização prolongada e inadequada da classe traz riscos à saúde do indivíduo, deste modo o farmacêutico pode exercer assistência farmacoterapêutica a fim de assegurar o uso racional de medicamentos.

Palavras chaves: anti-inflamatórios, AINES, cicloxigenase, efeitos colaterais**.**

PHARMACEUTICAL EVALUATION OF THE RISKS OF THE USE OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORIES

Abstract : A class of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) indicated for inflammatory processes that cause the most widely used type of drug in the world. A literature review was conducted to review the pharmacological aspects of NSAIDs, their imminent risks and highlight the importance of the pharmacist in contributing and rationalizing the use of medicines. Despite the insurance, the irrational uses of these drugs demonstrate several effects related to the mechanism of action. The risks found in the exacerbated use of NSAID were cerebrovascular, renal, hepatic, cardiovascular and thrombotic, gastrointestinal, gestational and fetal risks. Concluding that the prolonged and inappropriate use of the class brings risks to the health of an individual, this pharmaceutical mode can perform pharmacotherapeutic assistance with a safety purpose or rational use of medicines.

Keywords: anti-inflammatory drugs, NSAIDs, cyclooxygenase, side effects.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios podem ser classificados em dois grandes grupos: os esteroidais e não esteroidais. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) integram uma das classes de fármacos mais prescritas no mundo e estão entre os mais usados nas práticas de automedicação, sendo que no Brasil, estudos apontam que a classe de AINEs estão entre os medicamentos mais utilizados pela população (FIGUEIREDO; ALVES, 2015).

Nos dias de hoje no mercado farmacêutico existem mais de 50 tipos diferentes de AINES, utilizados para o tratamento de dor aguda, moderada ou crônica devido ao processo inflamatório (BATLOUNI, 2010).

Seus benefícios devem-se aos efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos devido à inibição periférica e central das atividades das enzimas cicloxigenases (COX-1 e COX-2) e subsequente redução dos mediadores da inflamação, dor e febre, as prostaglandinas (SILVA, 2002).

A partir da alta prevalência do uso da classe podem ser evidenciadas diversas disfunções renais, hepáticas, cardiovasculares e trombóticas, gastrointestinais, gestacionais e cerebrovasculares (VILETTI; SANCHES, 2009).

Portanto, este estudo tem como objetivo revisar os aspectos farmacológicos dos AINES, elucidando os riscos relacionados ao uso dessa classe terapêutica, enfatizando a importância da presença do farmacêutico na contribuição e racionalização no uso desses medicamentos.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

História

Conhecidos a mais de 100 anos, os AINES estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados no mundo, indicando um amplo espectro na indicação terapêutica como: analgesia, anti-inflamação, antipirese, profilaxia contra doenças vasculares (KUMMER, et al, 2002).

Desde o isolamento da salicilina, em 1829, por Leraux, um longo caminho vem sendo traçado em pesquisas e descobertas de novos medicamentos (Monteiro, et al, 2008).

Em 1875, o salicilato de sódio é utilizado para o tratamento da febre reumática como agente antipirético e tratamento da gota e levando ao que é atualmente utilizado, o ácido acetilsalicílico, sendo em 1899, por Dresser, por seu sucesso absoluto, introduzido na medicina com seu nome de Aspirina® (MONTEIRO, et al, 2008).

A partir dos anos 1960, os anti-inflamatórios fabricados estavam a diminuir os efeitos colaterais de seu uso e aumentar cada vez mais a sua eficácia como: naproxeno, nimesulida, meloxicam, tenoxicam, piroxicam, cetoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco; sendo denominados atualmente de AINES tradicionais (MONTEIRO, et al, 2008).

CLASSIFICAÇÃO

Os AINES constituem uma extensa camada de compostos, heterogêneos, com estrutura química variantes, podendo ser distribuídos em classes, de acordo com seu grupo químico (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação dos anti-inflamatórios não esteroidais.

INIBIDORES NÃO-SELETIVOS DA COX	
DERIVADOS DO ÁCIDO SALICLICO (SALICILATOS) ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASPIRINA)	**DERIVADOS DO ÁCIDO PIRROLALCANOICO** TOLMETINO, CETOROLACO
DERIVADOS PIRAZOLONICOS DIPIRONA	**DERIVADOS DO ÁCIDO PROPIONICO** IBUPROFENO, NAPROXENO
DERIVADO DO PARA-AMINOFENOL PARACETAMOL (ACETAMINOFENO)	**DERIVADOS DO ÁCIDO ENÓLICO (OXICAM)** PIROXICAM, MELOXICAM, TENOXICAM
DERIVADOS DO ÁCIDO INDOLACÉTICO E INDENOACÉTICO INDOMETECINA, SULINDACO	**DERIVADOS DO ÁCIDO NAFTILACÉTICO** NABUTAMETONA, PROQUAZONA
DERIVADOS DO ÁCIDO N-FENILANTRÍNICO (FENAMATOS) ÁCIDO MEFENAMICO, ÁCIDO MECLOFENAMICO	**DERIVADO DO ÁCIDO CARBAMICO** FLUPIRTINA

INIBIDORES SELETIVOS DA COX -2	
DERIVADO DA SULFONANILIDA NIMESULIDA	**DERIVADO DO ÁCIDO INDOLACÉTICO** ETODOLACO
DERIVADO FURANONADIARILSUBSTITUÍDO ROFECOXIBE	**DERIVADO PIRAZOLDIARILSUBSTITUÍDO** CELOCOXIBE
DERIVADO BIPIRIDINÍCODIARILSUBSTITUÍDO ETORICOXIBE	**DERIVADO ISOXAZOLDIARILSUBSTITUÍDO** VALDECOXIBE

Fonte: Adaptado de SILVA, et al., 2014.

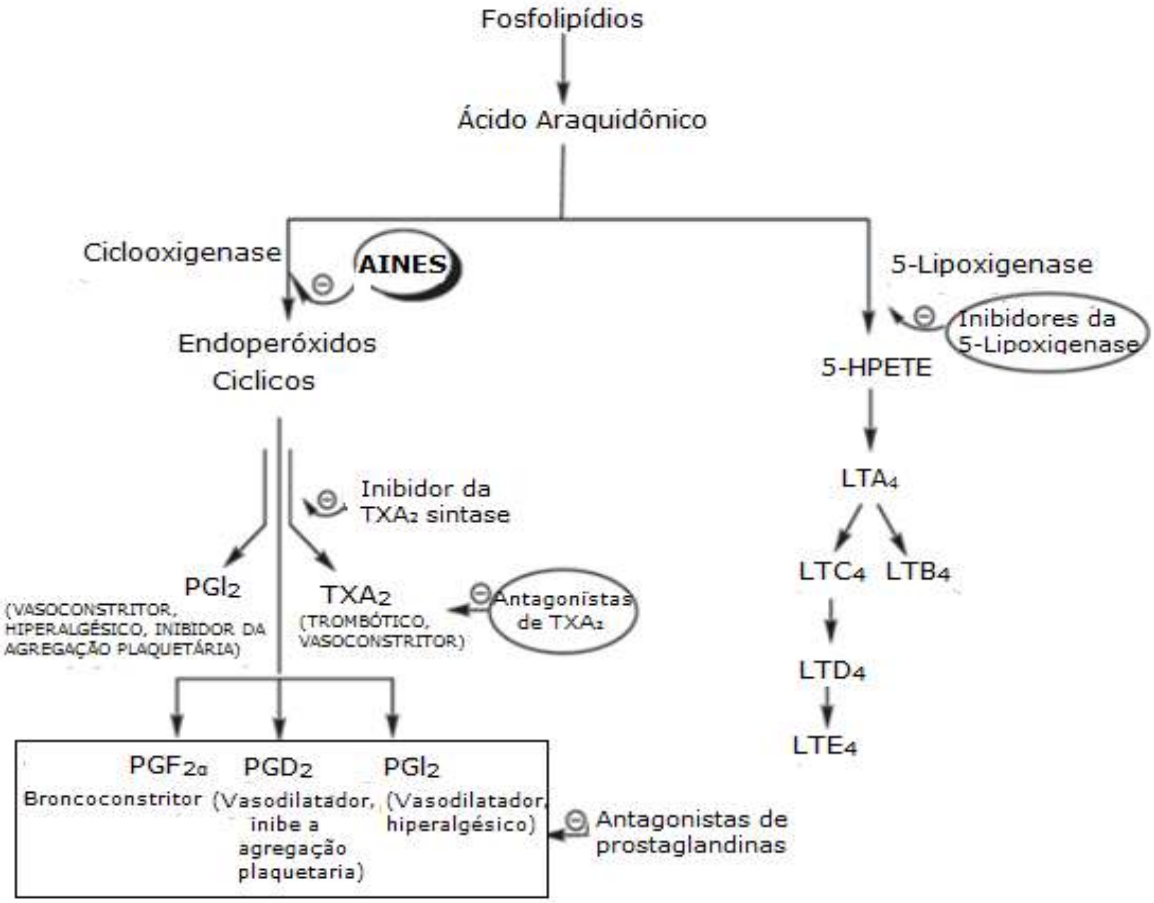
Os AINES fazem a inibição das mesmas enzimas de forma reversível e não seletiva, no entanto, existem fármacos que acetilam as isoenzimas (COX 1 e COX 2) de forma irreversível. Sabe-se que as ações anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas são decorrentes da ação da COX 2, enquanto todos os efeitos indesejáveis decorrem da COX 1, sendo os principais como: gastrite, disfunção plaquetária, comprometimento renal e broncoespasmo (SILVA, et al, 2014).

MECANISMO DE AÇÃO

O principal mecanismo de ação dos AINES ocorre por meio da inibição específica da COX e consequentemente redução da conversão de ácido araquidônico em PG'S. Reações mediadas pela COX, a partir das AA, produzem PGG2, que sob a ação da peroxidase, forma-se PGH2, sendo convertidas a PG: Prostaciclinas e Tromboxanos (Figura 1) (CHAHADE, et al, 2008).

As Prostaglandinas têm ação vasodilatadora. A PGH2 é liberada de mastócitos ativados por estímulos alérgicos. Acaba inibindo a ação de linfócitos e outras células que participam das respostas alérgicas ou inflamatórias que além de promoverem a vasodilatação, sensibilizam os nociceptores e estimulam os centros hipotalâmicos de termorregulação. A prostaglandina predomina no endotélio vascular a atua causando a vasodilatação e inibição da adesividade plaquetária. O TX, que é predominantemente nas plaquetas, acaba atuando de forma inversa, causando vasoconstrição e a agregação plaquetária. A COX-1 conhecida como constitutiva, auxilia na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, homeostase vascular, agregação plaquetária e modulação do fluxo plasmático renal (RANG & DALE, 2016).

Figura1. Mecanismo dos AINES.



Fonte: MURI, ET al., 2009.

A COX-2 é uma enzima induzível, geralmente indetectável na maioria dos tecidos, tendo sua expressão aumentada em processos inflamatórios, sendo expressa principalmente no cérebro, rins, ossos e sistema reprodutor feminino, tendo sua atividade de grande importância para a modulação do fluxo sanguíneo glomerular e o balanço hidroeletrolítico (MONTEIRO, et al, 2008).

Com a descoberta recente da variante do gene da COX-1, a COX-3, ela é expressa em altos níveis no sistema nervoso central (SNC) sendo também encontrada no coração e na aorta. Sendo uma enzima seletivamente inibida por drogas analgésicas e antipiréticas (paracetamol/dipirona) e potencialmente inibida por alguns AINES. Essa inibição pode ser causada pela inibição de um mecanismo primário, que gera a redução da dor e possivelmente da febre (MONTEIRO, et al, 2008).

FARMACOCINÉTICA

Devido a sua diversidade química, os AINES têm uma ampla variedade de características farmacocinéticas, possuindo de forma geral características básicas bem comuns. São ácidos orgânicos fracos de boa absorção via oral sem alteração de biodisponibilidade alterada pela presença de alimentos (SILVA, et al, 2014).

Essencialmente, todos os AINES são convertidos em metabólitos inativos pelo fígado, e são excretados pela urina, já outros são excretados pela bile (CHAHADE, et al, 2008).

O metabolismo se dá principalmente pelo fígado, pelas enzimas CYP3A ou CYP2C, das enzimas P450. Sendo a eliminação final mais importante seja a via renal, quase todos os AINES sofrem variações na excreção biliar e a reabsorção. Em sua maioria, ligam-se altamente a albumina plasmática (SILVA, et al, 2014).

Após administração repetida, os AINES podem ser encontrados no líquido sinovial, sendo os com meia-vida mais curta permanecem nas articulações em maior período de tempo, comparado ao de meia-vida mais longa (SILVA, et al, 2014).

FARMACODINÂMICA

A PG produzida pela COX está envolvida em diversos processos fisiológicos e patológicos como na secreção gástrica, homeostasia, manutenção da função renal, em que as PG participam de forma fisiológica mediadas pela COX1, enquanto a COX2 é induzida pelo processo de inflamação, sendo uma resposta de um tecido lesionado, por exemplo (LULLMAN et al, 2008).

A ação principal dos AINES, é decorrente da inibição da biossíntese de PG que é efetuada mediante a ação da COX (SILVA, et al, 2014).

Seu mecanismo de ação se dá pela inativação das enzimas cicloxigenases (COXs), reduzindo a síntese de prostaglandinas (PGs), que são produtos derivados do ácido araquidônico por ação catalítica da fosfolipase A2, e reduzem também a síntese de tromboxanos e prostaciclinas. (RANG & DALE, 2016) Alguns AINEs possuem, também, outros mecanismos como inibição da quimiotaxia, infra regulação da produção de interleucina 1, redução da produção de radicais livres e superóxido e interferência nos eventos intravasculares que são mediados pelo cálcio (SILVA et al., 2014).

Em sua maioria, os AINEs agem de forma reversível e não seletiva sobre a COX-1 e a COX-2. É importante ressaltar que os AINEs não bloqueiam a vida da lipoxigenase, não inibindo assim a produção de leucotrienos. Ou seja, os AINEs diminuem os sintomas do processo inflamatório, porém não os eliminam por completo (MONTEIRO et al., 2008).

EFEITOS FARMACOLÓGICOS (INDICAÇÃO CLÍNICA)

A inflamação é a resposta do organismo à uma agressão. O processo inflamatório gera dilatação arteriolar, aumento da permeabilidade vascular, acúmulo de leucócitos e causa dor (ZANINI; OGA, 1994).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) possuem propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, sendo o tratamento mais utilizado para dor leve a moderada (Tabela 2). Os AINEs são um dos grupos terapêuticos mais prescritos e utilizados em todo o mundo, inclusive de forma indiscriminada e imprudente através da automedicação, prática comum entre a população, e seu fácil acesso (por serem isentos de prescrição e de fácil obtenção) contribui para isso (CASTEL-BRANCO et al., 2013).

O hipotálamo funciona como um termostato, mantendo a temperatura corporal equilibrada entre a produção e perda de calor. A febre ocorre a partir de uma infecção ou lesão e desregula a função termostática do hipotálamo, aumentando a formação de citocinas e PGs, sendo estas inibidas pelos AINEs, que agem assim como medicamentos antipiréticos. Os AINEs são eficazes como analgésicos pois há dois sítios de ação no qual os fármacos podem agir. Primeiramente, de forma periférica, diminuindo a produção de PGs e sensibilizando os mediadores químicos da inflamação e seus eventos vasculares. Segundo, de forma central, as lesões inflamatórias aumentam a liberação de PG na medula espinhal, facilitando a transmissão de dor através de neurônios (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

Tabela 2. Anti-inflamatórios e seus efeitos.

Nome Genérico	Efeitos Importantes/ Dose usual	Contra Indicação	Reações Adversas	Precauções	Farmacocinética
Ácido Acetilsalicílico (AAS)	Aliviam a dor de baixa intensidade; possuem efeitos antipiréticos; 500 mg a 1g a cada 8h.	Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos; - Úlceras gastrintestinais agudas; - Insuficiência renal grave; - Insuficiência hepática grave; - Último trimestre de gravidez.	Distúrbios do trato gastrintestinal superior e inferior como sinais e sintomas de dispepsia, dor gastrintestinal e abdominal. Relatos de comprometimento renal e insuficiência renal aguda.	Hipersensibilidade a analgésicos, agentes anti-inflamatórios ou antirreumáticos, História de úlceras gastrintestinais, História de sangramentos gastrintestinais; Tratamento concomitante com Anticoagulante.	Absorvido no Trato Gastrointestinal (TGI); Após absorção, é convertido em ácido salicílico; Passa para o leite materno e atravessa placenta; Eliminado predominantemente por metabolismo hepático; Excretado principalmente por via renal.
Diclofenaco de Sódio	Potência moderada superior à do AAS; Efeitos anti-inflamatórios, potente analgésico. 75 a 100 mg, duas vezes ao dia.	Uso por pacientes com doença grave no fígado ou nos rins; Insuficiência cardíaca grave; Devido a sua dosagem, não é indicado para crianças e adolescentes. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.	Comuns: Dor de cabeça, tontura, vertigem, náusea, vômito, diarreia, indigestão; dor abdominal, flatulência, perda do apetite.	Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrintestinal; Aumento no risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves; Efeitos renais como retenção de líquidos e edema.	Absorvido completamente no estômago. Liga-se a proteínas séricas, predominantemente à albumina (99,4%). Penetra no fluído sinovial. É detectado em baixa concentração no leite materno. Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos. O restante é eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.

Nome Genérico	Efeitos Importantes/ Dose usual	Contra Indicação	Reações Adversas	Precauções	Farmacocinética
Ibuprofeno **Naproxeno** **Cetoprofeno**	Inibidor não seletivo da COX, com efeito terapêutico comum a outros AINES. 600 mg a cada 8h.	Hipersensibili-dade ao componente; Indivíduos com úlcera péptica, sangramento gastrointesti-nal.	Comuns: tontura, náuseas, diarreia, úlcera; Insuficiência renal; aumento da pressão arterial; anemia.	Cautela em pacientes idosos; Não é recomendada durante a gravidez ou a lactação.	Absorvida no TGI. Presença de alimentos diminui absorção; Excreção praticamente se completa em 24horas.
Piroxican **Meloxicam**	É eficaz independentemente da etiologia da inflamação. O início da analgesia é imediato. 20 a 40 mg em dose única ou fracionada.	Histórico de ulceração, sangramento ou perfuração gastrointesti-nais; Há potencial de sensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico e outros AINEs; Insuficiência renal e hepática grave; Insuficiência cardíaca grave.	Mais frequentes: Desconforto e/ou dor abdominal, constipação (prisão de ventre), diarreia, desconforto epigástrico, gastrite (lesão do estômago), sangramento gastrintestinal pancreatite, indigestão, náuseas, estomatite, úlcera e vômitos.	Deve-se evitar o uso concomitante de piroxicam com AINEs sistêmicos não-ácido acetilsalicílico, incluindo os inibidores da COX-2. O uso concomitante de dois AINEs sistêmicos pode aumentar a frequência de úlceras e sangramento gastrintestinais.	Absorvido via oral ou retal. O metabolismo é predominantemente mediado via citocromo P450 CYP2C9 no fígado. O tempo de meia-vida plasmática é de aproximadamente 50 horas no homem. É eliminado na urina.

Nome Genérico	Efeitos Importantes/ Dose usual	Contra Indicação	Reações Adversas	Precauções	Farmacocinética
Celecoxibe **Rofecoxibe**	Agente anti-inflamatório, analgésico e pelo bloqueio da produção de prostanóides inflamatórios, via inibição da COX-2. 200mg, duas vezes ao dia.	Hipersensibilidade a sulfonamidas; Histórico de asma, urticária ou reações alérgicas após uso de AAS ou outros AINEs; Doenças hepáticas e com insuficiência renal grave.	Bronquite, sinusite, infecções do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, insônia, vertigem, hipertensão, dispneia, diarreia, aumento da enzima hepática.	Pode causar/ piorar Hipertensão; Pode causar toxicidade renal e não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave; O uso concomitante com anticoagulantes orais aumentam risco de hemorragia.	Quando administrado em jejum, é bem absorvido atingindo concentrações plasmáticas máximas após aproximadamente 2-3 horas. O metabolismo de celecoxibe é mediado principalmente pela via citocromo P450 2C9. É eliminado predominantemente por metabolismo hepático. Atravessa a barreira hematoencefálica.

Fonte: ANVISA, 2019.

Medicamentos em geral podem causar alterações em exames clínicos laboratoriais. No caso do AAS, não foi encontrada nenhuma alteração considerável.

É recomendável que o paciente faça exames de sangue durante os tratamentos prolongados com diclofenaco sódico de desintegração lenta.

Sugere-se que a terapêutica com naproxeno seja temporariamente descontinuada 48 horas antes da realização de provas de função suprarrenal, porque pode interferir em algumas provas relativas aos esteroides 17-cetogênicos. Do mesmo modo, pode interferir em algumas análises urinárias para o ácido 5-hidroxiindolacético. Também diminui a agregação plaquetária, aumentando o tempo de sangramento. Esse efeito deve ser levado em consideração na determinação do tempo de sangramento.

Piroxicam pode causar as seguintes alterações em exames laboratoriais: anticorpos antinucleares (ANA) positivos (indicativos de doença autoimune), elevações reversíveis de nitrogênio da ureia sanguínea e da creatinina (substâncias encontradas na urina), diminuição na hemoglobina e no hematócrito (exame que fornece uma estimativa do número de glóbulos vermelhos no sangue) sem associação evidente com sangramento gastrintestinal, aumento dos níveis de transaminase (uma enzima presente nas células do fígado), aumento ou diminuição de peso. (ANVISA, 2019)

CONTRA INDICAÇÃO/REAÇÕES ADVERSAS

O uso de AINEs por pacientes idosos pode ser preocupante, devido aos efeitos gastrointestinais que estão entre os mais graves, com risco de perfurações e sangramentos que podem levar o paciente à morte, além de sintomas de náuseas e dor abdominal. O uso de AINEs por pacientes gestantes não é recomendado. Medidas de proteção gástrica devem ser adotadas por pacientes com histórico de úlcera péptica que precisem fazer uso de AINE, mas em geral eles não são recomendados. Os AINEs são contraindicados para pacientes com disfunção hepática ou renal. Pacientes com insuficiência cardíaca grave possuem maior risco de sofrer infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, principalmente com o uso de coxibes. Pacientes com histórico de hipersensibilidade a AINEs podem apresentar desde reações de urticária, dermatite até casos mais graves como edema de glote e choque anafilático (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

RISCOS GASTROINTESTINAIS

As complicações no trato gastrointestinal ocorrem por conta da inibição de prostanóides que são produzidos pela COX-1, e que são responsáveis pela citoproteção epitelial gástrica. Porém, ainda que se associem em menor grau aos efeitos adversos possíveis sobre o sistema digestório, os inibidores seletivos da COX-2 também podem causar complicações. Estes fármacos estão relacionados com a redução da atividade protetora contra a invasão de microrganismos (como *Helicobacter pylori*) e perda da capacidade de cicatrização em pacientes que já sofreram com úlceras (MENDES et al., 2012).

Por conta das propriedades ácidas de muitos AINEs, estes fármacos podem induzir irritação local no trato gastrointestinal. Por terem uma constante de dissociação baixa, os ácidos fracos se mantêm em sua forma lipofílica não ionizada no ambiente gástrico, que é altamente ácido. Isso favorece a migração destas drogas por meio do muco gástrico até a superfície das células epiteliais, e ali se associam a sua forma ionizada, o que consequentemente causa acoplamento de íons hidrogênio. Os AINEs também podem favorecer danos tópicos através da redução da hidrofobicidade do muco

gástrico, permitindo assim a passagem do ácido clorídrico e da pepsina até as células epiteliais, causando lesões nas mesmas (ALENCAR; ROCHA; PINHEIRO, 2005).

As lesões gastrointestinais, como hemorragia e úlceras, acontecem em quase 50% dos pacientes que fazem uso de AINEs. Casos fatais relacionados ao uso de AINEs são escassos. Entre as estratégias de profilaxia para pacientes que necessitam de tratamento com AINEs pode-se citar a associação com um protetor gástrico. Para diminuir o risco de úlceras, indica-se a utilização da menor dose de AINE durante o menor tempo possível, e talvez prescrever concomitantemente um indutor da bomba de prótons (IBP). Esta combinação possui tanta eficácia como o uso de um inibidor de COX-2 para prevenir complicações gastrointestinais (PARGANA, 2015).

RISCOS RENAIS

Os rins são responsáveis pelo desempenho da filtração do sangue, sendo órgãos de extrema importância para função excretora corporal. Para isto, eles dispõem de mecanismos regulatórios (como a síntese de prostaglandinas), que atuam na manutenção da taxa de filtração glomerular e da homeostase renal (LUCAS et al., 2019).

As prostaciclinas, PGE_2 e PGD_2, que são prostaglandinas homeostáticas, são geradas pela ação da COX-1 em regiões dos rins, promovendo dilatação vascular, redução da resistência vascular renal e aumentando a perfusão do rim. Isso ocasiona a redistribuição do fluxo sanguíneo do córtex renal para os néfrons da região intramedular. Com a inibição desse mecanismo, ocorre uma diminuição da perfusão renal total e o fluxo sanguíneo é redistribuído para o córtex, o que causa vasoconstrição renal aguda, isquemia medular e, em alguns casos, insuficiência renal aguda. Ademais, a PGE_2 e $PGF_2\ \alpha$ funcionam como mediadoras dos efeitos diuréticos e também agem como antagonistas na ação da vasopressina. Estas prostaglandinas que são geradas nos glomérulos auxiliam a manter a taxa de filtração glomerular, constituindo um mecanismo auto regulador na diminuição da perfusão renal, como em situações de hipovolemia e insuficiência cardíaca (BATLOUNI, 2010).

Como o efeito vasoconstritor dos AINEs é reversível, o tratamento com essa classe de fármacos raramente causa falência renal aguda. Porém, se o efeito vasoconstritor for prolongado, pode-se desenvolver necrose tubular aguda, apesar de que o uso do fármaco for descontinuado essa situação pode ser revertida. Os efeitos adversos renais com o uso de AINEs são potencializados por fatores de risco como

idade, doença cardíaca, hipertensão, diabetes, uso de diuréticos e abuso de analgésicos – que geram redução do fluxo renal, ocorrendo assim distúrbios eletrolíticos e mudanças histopatológicas que geram a perda da ação compensatória das prostaglandinas (FATIMA, 2012).

RISCOS CARDIOVASCULARES

Ao iniciar o tratamento com AINEs deve-se levar em consideração o balanço entre riscos e benefícios, utilizando sempre a avaliação individual dos riscos cardiovasculares, pois irá promover a agregação plaquetária e a vasoconstricção, causando danos cardiovasculares, cerebrovasculares e potencialmente a formação de placas plaquetárias na circulação sanguínea, podendo evoluir para trombos sistêmicos (BATLOUNI, 2010).

Alguns estudos experimentais e clínicos sugeriram uma provável relação entre inibidores da COX-2 e o aumento do risco cardiovascular, em usuários crônicos destes medicamentos. Porém, nenhum ensaio prospectivo completo avaliou esse problema. Entretanto, estudos clínicos planejados para avaliar desfechos gastrointestinais relataram eventos cardiovasculares e trombóticos, através do uso de inibidores seletivos da COX-2 (CHAHADE; GIORG; SZAJUBOK3, 2008).

O rofecoxibe, lançado em 1999, foi retirado do mercado em 2004 por recomendação do conselho de monitoramento de dados e segurança do estudo APPROVeAdenomatousPolypPreventiononVioxx. (HOEFLER, 2004).

Um estudo avaliou se pacientes tratados com rofecoxibe apresentavam um excesso de eventos cardiovasculares trombóticos em relação a pacientes tratados com placebo, naproxeno ou outros AINEs não específicos tradicionais (como ibuprofeno e diclofenaco). Foram observados os seguintes eventos, segundo o Anti-PlateletTrialists' Collaboration (APTC): mortes cardiovasculares, hemorrágicas e de causa desconhecida, infartos do miocárdio não-fatais e acidentes vasculares cerebrais (AVC) não-fatais (ARAÚJO, 2005).

Como a enzima COX-2 é expressa em sítios de inflamação, como nas neoplasias, foi levantada a hipótese de que a sua inibição fosse útil no tratamento ou prevenção de doenças neoplásicas. Pacientes com história de adenomas colônicos participaram em um ensaio clínico duplo-cego, controlado e randômico, no qual um grupo receberia 25 mg de rofecoxibe por dia e o outro receberia placebo. Procurava-se

determinar se o uso do agente por três anos alteraria o risco de recorrência de pólipos neoplásicos no intestino grosso. Após 18 meses de tratamento, a intervenção foi interrompida devido à associação do agente a um aumento significativo do risco cardiovascular. O risco relativo obtido tornou-se aparente apenas após 18 meses de tratamento. Ainda assim, pesquisadores julgaram incertos se os resultados obtidos eram ocasionados apenas pelo rofecoxibe ou pela classe de inibidores específicos de COX-2, contudo, questionaram a segurança cardiovascular também de AINEs tradicionais (ARAUJO et. al., 2005).

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 seletivo para a COX poderá apresentar efeitos cardiovasculares, dependendo da dosagem na qual é utilizado.

RISCOS GESTACIONAIS E FETAIS

A utilização do AINE não é recomendada durante o primeiro e segundo trimestre da gravidez. No caso se for necessário, a primeira escolha é do fármaco com maior experiência de uso, na menor dose e pelo menor tempo possível (PINHEIRO, WANNMACHER; 2012).

O agente preferencial no período da gestação é o ibuprofeno, porém seu uso é em último caso, pois a falta de investigação não permite assegurar a utilização no início da gravidez. Porém é contraindicado após 30 semanas da gestação pelo risco de fechamento prematuro do ducto arterial e diminuição do líquido amniótico. Se necessário o uso de AINE após 30 semanas, é indispensável o monitoramento por ultrassonografia da circulação fetal e do líquido amniótico (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

De acordo com estudo populacional, houve um aumento de 80% na taxa de risco de aborto espontâneo associado ao AINE, a partir do uso próximo a concepção ou por mais de uma semana. Nesse estudo, nenhum medicamento associou-se significativamente a elevação de risco de malformação cardíaca, porem quando utilizado no primeiro trimestre da gravidez evidenciou o risco de malformação orofacial quando associado a anti-inflamatório (PINHEIRO, WANNMACHER; 2012).

Durante a gravidez, a COX-1 e COX-2 são expressas no miométrio, sendo expressa em maior quantidade aCOX-2. Esses achados sugerem que a COX-2 seria responsável pela produção de prostaglandina durante o trabalho de parto, sendo assim a inibição seletiva da COX-2 pode retardar o trabalho de parto espontâneo (OLIVEIRA; SILVA; ALMEIDA, 2015).

USO PEDIÁTRICO DE AINES

Os AINEs estão entre os medicamentos mais utilizados por crianças, com ou sem prescrição médica no Brasil. Porém, seu uso em pacientes pediátricos não é recomendado por conta de sua toxicidade. Os fármacos anti-inflamatórios mais indicados para uso pediátrico são o AAS e o ibuprofeno. O diclofenaco, por conta de ter seu uso associado à inibição da agregação plaquetária, sangramento prolongado e hematomas, não é indicado para uso pediátrico e também não é mais eficaz em processos inflamatórios se comparado com outros AINEs. O ibuprofeno também pode causar sangramento digestivo, contudo causa menor irritabilidade gástrica se comparado ao AAS (MORAIS, 2016).

IMPORTÂNCIA DA ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO USO RACIONAL DOS MEDICAMENTOS

A atenção farmacêutica contribui para o uso racional de medicamentos, buscando garantir e avaliar a necessidade, segurança e efetividade no processo de utilização dos mesmos, com objetivo de obter melhores resultados (FAUS & MARTINEZ-ROMERO, 1999).

Segundo a RDC 138/03 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a classe de AINE está disponível entre os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPS), compondo uma categoria de medicamentos na qual a orientação e intervenção farmacêutica é o principal fator para segurança e sucesso da terapia (CRF-SP, 2012).

O farmacêutico no processo de atenção farmacêutica é necessário para prevenir danos causados pelo uso irracional de medicamentos, já que seu uso adequado não depende apenas de uma prescrição de qualidade, mas também de uma dispensação responsável, garantindo a necessidade, segurança e efetividade no processo de

utilização, além de ajudar a obter melhores resultados no decorrer do tratamento medicamentoso (MESSIAS, 2015).

O farmacêutico realiza a monitorização terapêutica analisando a posologia, a interação do medicamento com outros fármacos, com alimento ou com alguma patologia, a via de administração, a indicação terapêutica e os efeitos adversos. Essa avaliação poderá resultar em uma intervenção farmacêutica (FARRÉ et al., 2000)

Os farmacêuticos devem analisar e avaliar dados do paciente, história clínica, doença atual, exames laboratoriais, horários de administração, posologia, via de administração, tempo de infusão, interações, incompatibilidade, medicamentos de alta vigilância, e a necessidade de ajustes de dose segundo função hepática/renal (FINATTO et al., 2012).

CONCLUSÃO

Ciente que a utilização prolongada e inadequada da classe de AINE traz danos e riscos à saúde do indivíduo, o farmacêutico pode cumprir e exercer suas habilidades e responsabilidades na assistência farmacoterapêutica ao paciente a fim de assegurar o uso racional trazendo segurança e efetividade na utilização do tratamento.

O farmacêutico é o profissional capacitado para avaliar e orientar o paciente, pois sua formação permite que o mesmo seja capaz de analisar seu histórico de saúde, suas queixas, seus exames laboratoriais, possíveis interações medicamentosas, fatores de risco etc.

É atribuição do farmacêutico utilizar estratégias para o uso racional de medicamentos, tais como dispensação e uso apropriado de medicamentos, farmacovigilância, educação dos usuários quanto aos riscos da automedicação, da interrupção e da troca da medicação prescrita. Dito isso, é sempre importante reforçar a importância desse profissional na sociedade para que ele seja cada vez mais valorizado como componente essencial na promoção da saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, Marilac Maria Arnaldo; ROCHA, Marcos Fábio Gadelha; PINHEIRO, DCSN. Inflamação e sua modulação por antiinflamatórios não esteróides: riscos e benefícios. Ciência Animal, v. 15, n. 1, p. 33-41, 2005.

ARAUJO, Leila Fernandes et al. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. Arq. Bras. Cardiol., v. 85, n. 3, p. 222-9, 2005. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005001600016> Acesso em: 02 jul. 2019.

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

CASTEL-BRANCO et al. As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. Acta Farmacêutica Portuguesa, [S. L.], v. 2, n. 2, p.79-87, 2013. Disponível em: <http://www.actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article /download/3/103>. Acesso em: 19 abr. 2019.

CHAHADE, Wiliam Habib; GIORGI, Rina Dalva Neubarth; SZAJUBOK, José Carlos Mansur. Antiinflamatórios não hormonais. Einstein, v. 6, n. Supl 1, p. S166-S74, 2008.Disponivel em: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/918-Einstein%20 Suplemento%20v6n1%20pS166-174.pdf> Acesso em: 13 mar. 2019.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO – CRF/SP. A importância da orientação farmacêutica na dispensação de medicamentos isentos de prescrição. São Paulo, 2012.

FARRÉ R, CLOPÉS A, SALA ML, et al. Intervenciones farmacêuticas (parte I): metodología y evaluación. Farm. Hosp. 24 (3): 136 - 144, 2000.

FÁTIMA, MICHELLIN DE. Aparecida et al. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib. Revista de Ciências Médicas, v. 15, n. 4, 2012. Disponível em <http://periodicos.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/ciên ciasmedicas/article/download/1103/1078> Acesso em 17 de agosto de 2019.

FAUS, M.J., MARTINEZ, F. La atención farmacêutica em farmácia comunitaria: evolución de concepos, necesidades de formación, modalidades y estratégias para supuesta en marcha. Pharm. Care Esp. v. 1, p. 56-61, 1999.

FIGUEIREDO, Washington Luís Melo; ALVES, Túlio César Azevedo. Uso dos antiinflamatórios não esteroides no controle da dor aguda: revisão sistemática. Revista Neurociência, Bahia, v. 3, n. 23, p.463-467, 18 ago. 2015.

FINATTO et al., Intervenção farmacêutica como indicador de qualidade da assistência hospitalar. Rev. Bras. Farm. 93(3): 364-370, 2012.

HOEFLER, Rogério. Inibidores da COX-2 e Riscos Cardiovasculares. Boletim Farmacoterapêutica - Ano IX - Número 05 - set/2004 - out/2004. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – CEBRIM, Conselho Federal de Farmácia – CFF. Disponível em <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/78/12-boletim farmacoterapeutica.pdf] Acesso em 02/07/2019>. Acesso em 16 ago. 2019.

KUMMER, Carmen Luize; COELHO, Tereza Cristina R.B. Aintiinflamatorios não esteroidais inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. Artigo de revisão, Rev. Bras. Anestesiol. 2002; 52: 4: 498 - 512. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rba/v52n4/v52n4a14.pdf> Acesso em: 13 mar. 2019.

LUCAS, Guillherme Nobre Cavalcanti et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Brazilian Journal Of Nephrology, [s.l.], v. 41, n. 1, p.124-130, mar. 2019. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0107> Acesso em 17 ago. 2019.

LULLMANN, Heinz; HEIN Klaus Mohr Lutz; BIEGER Detlef; Farmacologia, texto e atlas, 5°ed, Artmed, 2008.

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.

MESSIAS, Maria Cristina Fernandes Messias. Atenção farmacêutica no uso racional de medicamentos. Science in Health, jan-abr 2015; 6 (1): 7-14. Disponível em <http://arquivos.cruzeirodosuleducacional.edu.br/principal/new/revista_scienceinhealth/16_jan_abr_2015/Science_06_01_07-14>. Acesso em: 11 jul. 2019.

MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Temas de Reumatologia Clínica, [s.l], v. 9, n. 2, p.53-63, maio 2008. Disponível em: <http://www.gruponitro.com.br/atendimento-a-profissionais/%23/pdfs/artigos/antiinflamatorios/aines.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2019.

MORAIS, K. A. M. Uso racional de anti-inflamatórios não esteroides na pediatria. Revista Especialize On-line IPOG, Goiânia, v. 1, n. 14, Dezembro 2017. Disponível em < https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjfn6f--orkAhUQJLkGHR5-0MQFjAAegQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ipog.edu.br%2Fdownload-arquivo-site.sp%3Farquivo%3Dkamilla-araujo-martins-morais-1133169.pdf&usg=AOvVaw0l-WIOPkt_sORawy-CQvt0> Acesso em: 17 ago. 2019.

MURI, Estela Maris Freitas; SPOSITO, Maria Matilde de Mello; METSAVAHT, Leonardo. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. 2009. 5 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103285/101723>. Acesso em: 11 jul. 2019.

OLIVEIRA, Kevin da Silva; SILVA, Bruna Pereira da; ALMEIDA, Eduardo Bezerra de. Uso de antiinflamatórios não esteroidais: mecanismo de ação e efeitos colaterais. Curso de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Paraíba, 2015.

PARGANA, Alexandra Cristina Neves. Reações adversas gastro-intestinais: causas, prevenção e tratamento. 2015. Tese de Doutorado. Disponível em <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/7969/1/Monografia_APargana.pdf> Acesso em: 8 de maio de 2019.

PINHEIRO, Rafael Mota; WANNMACHER, Lenita. Uso racional de anti-inflamatórios não esteroides. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde, p. 41-50, 2012.

RANG & DALE. Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SILVA, Jerusa Marques da; MENDONÇA, Patrícia Pereira; PARTATA, Anette kelsei. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. Revista Científica do Itpac, Araguaína, v. 7, n. 4, p.1-15, out. 2014. Disponível em <https://assets.itpac.br/arquivos/Revista/74/artigo5.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2019.

SILVA, Jerusa Marques da; MENDONÇA, Patrícia Pereira; PARTATA, Anette Kelsei. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES E SUAS PROPRIEDADES GERAIS. Revista Científica do Itpac, Araguaína, v. 7, n. 4, p.2-15, out. 2014.

SILVA, P. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

VILETTI, Fabiane; SANCHES, Andréia Cristina Conegero. Uso indiscriminado e/ou irracional de antiinflamatórios não esteroidais (aines) observados em uma farmácia de dispensação. Visão Acadêmica, Curitiba, v. 10, n. 1, p.69-76, jun. 2009.

ZANINI, Antonio Carlos; OGA, Seizi. Farmacologia Aplicada. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 1994, p. 261-271.