RELAÇÃO DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES) COM A EXACERBAÇÃO DA ASMA: UMA REVISÃO NARRATIVA[1]

RELATION OF THE USE OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS) WITH ASTHMA EXACERBATION: A NARRATIVE REVIEW

Maria Vitória Dutra Da Silva[2]
Thaynara Santos Da Silva[2]
Cândida Maria Soares de Mendonça[3]

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença crônica que envolve a inflamação das vias aéreas respiratória, sabendo dos elevados índices de reações adversas pela automedicação, principalmente, por anti-inflamatórios não esteroides, que se caracterizam uma classe de fármacos mais buscada em todo o mundo pela população em virtude do seu grande potencial analgésico para alívio de dores, e pela facilidade de adquirir esses medicamentos que não apresentam necessidades de prescrição médica, todos esses fatores apresentados são responsáveis por inúmeras internações de quadros graves de asma devido aos fatores de exacerbação de crises asmáticas e milhares de mortes todos os anos devido ao uso irracional desses medicamentos considerados indefesos pela população. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho tem como fundamento analisar o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides por pessoas asmáticas, visto que, esse uso desinformado e irracional pode acarretar em sérios problemas de saúde devido ao aumento exacerbado dos sintomas das crises de asma. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada no período de agosto a novembro de 2023. Foram utilizadas às seguintes bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine National llnstitutes Health (PubMed). **Conclusão:** O presente artigo proporcionou um melhor entendimento acerca do uso de anti-inflamatórios não esteroides por pessoas asmáticas, embora esses medicamentos sejam utilizados para alivio das inflamações, eles não possuem controle central da asma. Desta forma, esse estudo reuniu informações a respeito dos principais riscos desencadeados que geram a intensificação dos sintomas da doença, mostrando ainda estratégias farmacológicas para controle da asma exacerbada por AINEs.

PALAVRAS CHAVES: Asma. DREA. Inflamação. Anti-inflamatórios não esteroides.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a chronic disease that involves inflammation of the respiratory airways, knowing the high rates of adverse reactions due to self-medication, mainly non-steroidal anti-inflammatory drugs, which are a class of drugs most sought after throughout the world. world by the population due to its great analgesic potential for pain relief, and the ease of acquiring these medicines that do not require a medical prescription, all these factors presented are responsible for countless hospitalizations for severe asthma due to the factors of exacerbation of asthma attacks and thousands of deaths every year due to the irrational use of these medications considered defenseless by the population. **Objective:** The objective of this work is to analyze the use of non-steroidal anti-inflammatory medications by asthmatic people, since this uninformed and irrational use can lead to serious health problems due to the exacerbated increase in the symptoms of asthma attacks. **Methodology:** This is a narrative review of the literature, carried out from August to November 2023. The following databases were used: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine National Institutes Health (PubMed). Conclusion: This article provided a better understanding of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs by asthmatic people. Although these medications are used to relieve inflammation, they do not have central asthma control. In this way, this study gathered information regarding the main risks that generate the intensification of the symptoms of the disease, also showing pharmacological strategies for controlling asthma exacerbated by NSAIDs.

KEYWORDS: Asthma. AERD. Inflammation. Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

[1]Artigo apresentado como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia da Universidade Potiguar (UNP) da rede Ânima Educação. 2023.
[2]Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UNP) da rede Ânima Educação. E-mail: vitoriadutram00@gmail.com.
[2]Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UNP) da rede Ânima Educação. E-mail: thaynara.santos678@gmail.com.
[3]Professora orientadora: Profa. Cândida Maria Soares de Mendonça, Me. E-mail: cândida.mendonca@animaeducacao.com.br.

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios respiratórios são doenças que afetam de forma acentuada a qualidade de vida das pessoas que possuem predisposições para desenvolver essas afecções, as mais frequentes são a asma, rinite alérgica, rinossinusite dentre outras que resultam na redução da realização de atividades básicas do dia a dia devido ao comprometimento da função pulmonar e respiratória, que gera no indivíduo uma determinada limitação em relação às atividades diárias como trabalho e lazer que estão diretamente ligadas ao grau de responsividade da doença (Mion *et al.,* 2016).

A asma é descrita pelas manifestações clínicas resultantes da inflamação das vias respiratórias, desencadeada pelo estímulo alérgico proveniente de vários determinantes. Esses fatores desencadeiam uma resposta imunológica no organismo, sendo influenciados tanto pela predisposição genética individual quanto pela exposição à alérgenos ambientais (Campos, 2007).

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides são os mais buscados pela população quando o assunto é dor advinda de um processo inflamatório, na maioria desses casos, esse uso é feito de forma irracional, ou seja, as pessoas acabam se automedicando, em decorrência do fácil acesso desses fármacos serem adquiridos e por não apresentarem necessidade de prescrição médica, esses fatores relacionados gera um grande risco de saúde devido às reações adversas desencadeadas em virtude do uso indiscriminado (Lopes *et al.,* 2018*).*

O uso dos AINES por pessoas asmáticas deve ser muito bem analisado, devido aos fatores de exacerbação das crises, já que através da inibição das enzimas ciclooxigenases (COX) pelos anti-inflamatórios o ácido araquidônico é deslocado para a via das lipoxigenases (LOX) sendo metabolizado e convertido em mediadores lipídicos inflamatórios, os leucotrienos, pela enzima 5-lipoxigenase, que acaba elevando os níveis dessa substância, e ao serem convertidos, no pulmão esses mediadores possuem ação constritora nos brônquios e aumento da produção de muco, esse mecanismo acaba resultando na piora e intensificação da asma (Rosa, 2016).

Dentro dessas reações aos AINES, a exacerbação da asma aos AINES também pode ser encontrada na literatura como Tríade de Samter, Tríade de Widal ou Asma induzida por Aspirina. A DREA, que significa Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina, caracteriza-se pela presença da asma brônquica juntamente com a rinosinusite e pólipos nasais devido a uma hipersensibilidade causada pelo uso da aspirina como outros AINES. O mecanismo dessa

doença não é totalmente elucidado, mas sabe-se que ela é uma hipersensibilidade não alérgica, pois está associado ao metabolismo anormal do ácido araquidônico, ocorrendo um desequilíbrio da produção dos eicosanoides, como as prostaglandinas e leucotrienos (Jimenéz *et al.*, 2018).

Com isso, o objeto a ser atingido com essa pesquisa é relacionar os mecanismos envolvidos entre os AINEs e a asma que é o principal sintoma dessa hipersensibilidade, com intuito de evidenciar quais os mecanismos estão envolvidos nesse processo que medeiam ações de exacerbação dos sintomas já compreendidos dessa doença e que aumentam drasticamente o quadro sintomatológico do indivíduo asmático.

O trabalho justifica-se pelo crescente aumento da busca e do uso irracional de AINEs em virtude do seu baixo custo, fácil acesso e ótima ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética, que associados à falta de conhecimento da população quanto a esses fármacos pode gerar iminentes riscos à saúde e a integridade das pessoas, principalmente para as que já possuem determinadas morbidades.

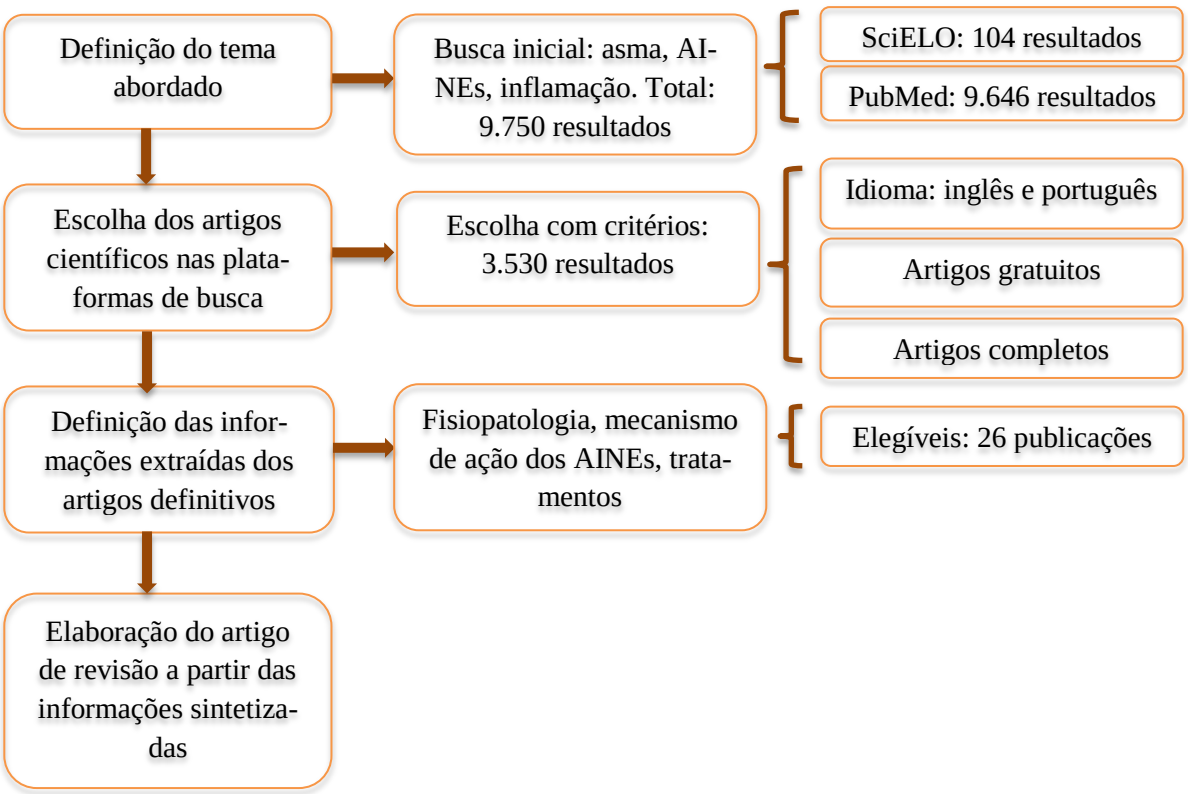
Assim, considerando o contexto atual, o propósito principal deste trabalho é conduzir uma revisão narrativa destinada a esclarecer a interação entre os anti-inflamatórios não esteroides e a asma, com o intuito de promover a utilização adequada desses medicamentos. Nesse contexto, temos como metas específicas: elucidar os mecanismos subjacentes à exacerbação da asma induzida pelos anti-inflamatórios não esteroides e identificar os potenciais riscos associados ao uso inadequado desses fármacos. Estes objetivos servirão de base para a discussão dos resultados obtidos durante o desenvolvimento deste trabalho de conclusão.

2 METODOLOGIA

Para a pesquisa foi realizada uma abordagem de revisão narrativa da literatura elaborada através de estudos em artigos científicos digitais entre os anos de 2018 e 2022 disponíveis nas plataformas de bases de dados eletrônicas como Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine National llnstitutes Health (PubMed), utilizamos também o Google acadêmico como instrumento de busca, utilizando os seguintes descritores em português e suas respectivas traduções em inglês: “Asma”; “DREA”; “Inflamação”; “Anti-inflamatórios não esteroides”; “Asthma”; “AERD”; “Inflamation”; “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs”.

Os autores realizaram uma análise e seleção dos trabalhos, aplicando critérios de inclusão que abrangiam a seleção de artigos em língua inglesa e portuguesa, artigos embasados em teoria, artigos que atendessem aos critérios de elegibilidade e artigos disponíveis integralmente de forma gratuita. Ao mesmo tempo, foram aplicados critérios de exclusão que envolvia a exclusão de artigos de literatura que não se alinhavam com os objetivos do estudo, artigos que divergiam da temática proposta e artigos que apresentavam abordagens superficiais do tema

Figura 1- Fluxograma da metodologia aplicada.



Fonte: Autoras, 2023.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 ASMA

A asma é um distúrbio inflamatório das vias aéreas inferiores, essa é uma condição complexa, que gera no indivíduo a produção exagerada de muco e a broncoconstrição, que ocorre quando os bronquíolos, que são estruturas ramificadas responsáveis pela passagem do ar, são obstruídos, ocasionando uma alteração da resposta muscular onde o pulmão sofre uma

agressão inflamatória, gerando o remodelamento das vias aéreas alterando a funcionalidade do sistema respiratório (Rodrigues *et al.*, 2021).

A asma representa um dos problemas de saúde respiratórias mais prevalentes no Brasil, afetando cerca de 23,2% da população, com uma incidência que varia entre 19,8% e 24,9% nas diferentes regiões do país. Em 2021, foram registrados aproximadamente 1,3 milhão de atendimentos na Atenção Primária à Saúde, que serve como a porta de entrada dos brasileiros no Sistema Único de Saúde (SUS). Este número reflete um aumento de aproximadamente 231 mil consultas em relação ao ano anterior (Brasil, 2021).

É mais comumente a asma ter início nos primeiros anos de vida, mas pode ocorrer em qualquer momento ao longo dos anos, mas em relação aos índices de mortalidade é prevalecido no indivíduo adulto, devido à maior exposição de condições multifatoriais. Sua etiologia é atribuída a condições genéticas (genes de loci de susceptibilidade da asma), fatores do hospedeiro (obesidade, fatores nutricionais, infecções, sensibilização alérgica), e exposições ambientais (poeira, acaro, fungos, infecções virais e variações climáticas) (Dharmage; Perret; Custovic, 2019).

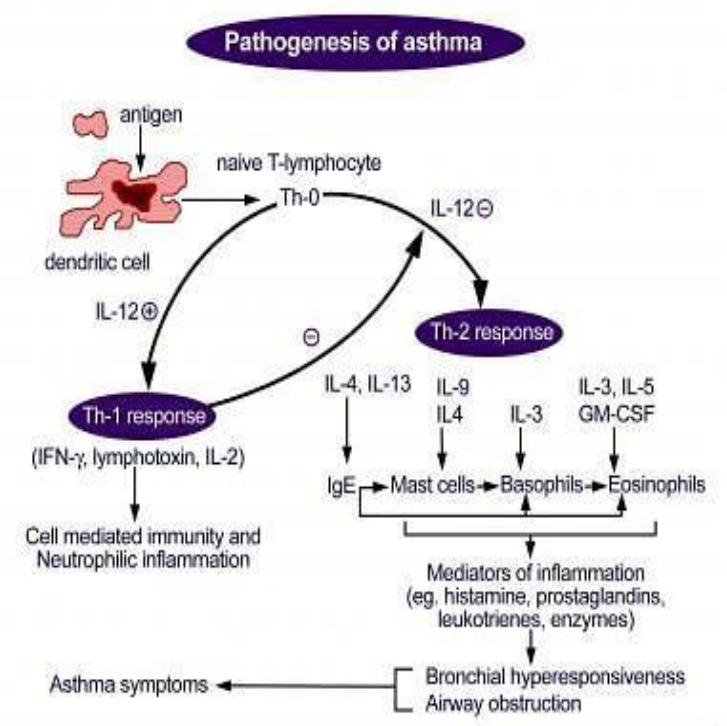
O quadro clínico da asma é facilmente identificado, caracterizado pela falta de ar, sendo o principal sintoma, seguido da sibilância, tosse, aperto no peito e desconforto torácico, esses sinais estão diretamente relacionados ao grau de gravidade da crise asmática, são episódios que melhoram espontaneamente em indivíduos que apresentam sintomas mais brandos, diferentemente dos casos mais graves que necessitam de um maior suporte, fazendo uso de medicamentos broncodilatadores contínuos, necessitando muitas vezes recorrer a internações e atendimento médico para realizar o controle da crise asmática (Rodrigues *et al.*, 2021).

De acordo com Marques *et al.*, (2022) cerca de 320 milhões de pessoas são afetadas com essa doença no mundo, entre jovens e adultos de qualquer faixa etária. Essa patologia é um problema de saúde mundial de grande relevância, que a cada ano, cerca de 250.000 mil pessoas morrem em decorrência da gravidade do quadro clínico, principalmente quando expostos aos fatores de risco, que desencadeiam de forma drástica e exacerbada o estímulo ocasionado pelo processo alérgico, prejudicando o controle da crise asmática gerando episódios ainda mais graves de dispneia, tosse, sibilo e dor torácica.

A patogênese da asma está relacionada com os mecanismos moleculares e celulares da inflamação das vias respiratórias. Na asma alérgica, a resposta é mediada por IgE, sinteti-

zando citocinas, promovendo a diferenciação dos linfócitos B em plásmocitos produtores de IgE em seu primeiro contato. Após a exposição, ou seja, já estando sensibilizado produzindo IgE específico para cada alérgeno, apresentam respostas de hipersensibilidade imediatas na mucosa, após entrar em contato com o alérgeno. Posteriormente, levando a ativação e desgranulação de células, que libera mediadores inflamatórios (histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas), pelos macrófagos (fator de necrose tumoral-TNFa, IL-6, oxido nítrico), pelos linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4 e IL-5, FATOR alfa de crescimento de colônia de granulócitos (GM-CSF)), pelos eosinófilos (MBP, EPO, mediadores lipídicos e citocinas), pelos neutrófilos (elastase) e pelas células epiteliais (endotelina 1, mediadores lipídicos e oxido nítrico), causando danos e ruptura do tecido, edema na parede brônquica, produção de muco e broncoconstrição (Rodrigues *et al.*, 2021).

Figura 1- Patogênese da Asma



Fonte: Medscape, 2023.

Segundo Campos (2007), diversos tipos de glóbulos brancos desempenham um papel crucial nesse processo inflamatório, destacando-se especialmente a exacerbação de eosinófilos, que respondem ao estímulo inflamatório para combater os alérgicos. Além disso, as células da mucosa que reveste o interior dos bronquíolos liberam substâncias químicas mediadoras, resultando no estreitamento dos bronquíolos. Isso dificulta a passagem do ar, manifestando-se por sintomas como falta de ar (dispneia), tosse e dificuldades respiratórias. Esse meca-

nismo é reversível, contudo, em alguns casos, o dano lesivo causado no epitélio das vias respiratórias pode ocasionar alterações graves e irreversíveis no sistema respiratório.

O manejo da asma deve ser realizado de maneira criteriosa em relação às estratégias propostas para realização da terapia, visto que, essa é uma doença que grande complexidade que apresenta muitos riscos, e uma das principais necessidades envolvidas nesse controle é a avaliação periódica do paciente e do seu quadro asmático, para que assim, sejam realizadas as intervenções de terapias farmacológicas adequadas, resultando então na progressão benéfica do controle da doença e consequentemente melhorando a qualidade de vida (Pizzichini *et al.*, 2020).

3.2 INFLAMAÇÃO

A inflamação é um mecanismo de defesa fisiológico do organismo que promove a proteção dos órgãos e tecidos, e que desempenha funções importantes para regular o estado de homeostasia, esse processo inflamatório é desencadeado por estímulos lesivos, sejam eles físicos, químicos ou biológicos, o organismo ativa o sistema imunológico acionando vários mediadores químicos para combater o agente nocivo, desencadeia sinais e sintomas característicos como dor, calor, rubor, edema e perda da função (Romaine; Loureiro; Silva, 2021).

Estão presentes no processo inflamatório diversos tipos de células e mediadores préformados, os leucócitos, aminas vasoativas, além de espécies reativas de oxigênio, mediadores lipídicos, as prostaglandinas e leucotrienos, como também proteicos, as citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão (Freitas *et al.*, 2019).

A partir do estímulo na membrana celular o organismo libera mediadores inflamatórios eicosanoides, conhecidos como prostaglandinas, esses compostos lipídicos agem sensibilizando nociceptores periféricos que desencadeiam a sensação de dor e sensibilidade no local da lesão, mediante esse processo várias células são deslocadas para realizar a reparação tecidual. As prostaglandinas são fundamentais também para a realização de várias outras funcionalidades do organismo como promover a vasodilatação e contração dos vasos sanguíneos, contração e relaxamento da musculatura uterina e brônquica, inibem a produção de ácido na secreção gástrica, atuam regulando atividade quimiotática celular dentre outras ações (Sandoval, 2016).

Os mediadores lipídicos, que são conhecidos como eicosanoides, estão envolvidos em processos fisiológicos e patológicos, sendo principalmente associado à resposta. Os eicosanóides incluem prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos que são produzidos através de estímulos como lesão ou infecção. Nas prostaglandinas (PG), está incluso a prostaglandina e2 (PGE2) que está ligada diretamente com processos inflamatórios. Os AINES atuam inibindo as enzimas envolvidas nas sínteses dessas prostaglandinas aliviando dor e inflamação (Freitas *et al.*, 2019).

3.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES)

A descoberta do ácido acetilsalicílico (AAS) se deu através das pesquisas realizadas pelo químico alemão Félix Hoffmann, em meados de 1893. Naquela época, Hoffmann buscava alternativas seguras de fármacos que fossem bem tolerados pelo organismo. A partir dessa pesquisa, ele patenteou a primeira substância com potencial analgésico. Em 1971, John Vane, esclareceu a ação farmacológica da aspirina, que em virtude do seu feito, lhe rendeu o Prêmio Nobel pela sua descoberta 73 anos após o descobrimento do ácido acetilsalicílico, após esse marco, novos anti-inflamatórios não esteroides começaram a surgir se tornando então umas das classes de fármacos mais buscadas e prescritas em todo o mundo pelo seu grande poder analgésico (Carvalho; Carvalho; Santos, 2004).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são classificados como um grupo de fármacos que possui atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória, que realizam rápida ação farmacológica, sendo considerados excelentes fármacos eficazes para tratar os sintomas indesejáveis de dor de grau leve a moderado, febre, dores osteomusculares e doenças inflamatórias, ocasionadas por uma resposta de defesa do organismo (Batlouni, 2010).

Existe hoje no mercado uma numerosa variação de medicamentos anti-inflamatórios disponíveis que são divididos em dois grupos distintos: os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) que somam 45 fármacos disponíveis para uso e os anti-inflamatórios esteroides (AIES), conhecidos como analgésicos corticosteroides, estes por sua vez, sua síntese deriva de hormônios produzidos sinteticamente que totalizam 21 fármacos (Mendes *et al*., 2012).

Segundo Sandoval *et al.*, (2017) o efeito terapêutico dos AINES funciona através da inibição da ação das enzimas ciclooxigenases (COX), onde o mecanismo da inflamação é responsável por converter o ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos, dessa

forma, ao bloquear a via da ciclooxigenase ocorre uma redução da síntese das prostaglandinas, que são compostos lipídicos responsáveis pela sinalização e estímulo da dor mediado por uma ação lesiva, esse processo leva ao deslocamento do AA para ser utilizado exclusivamente pela via da lipooxigenase (LOX) aumentando a produção de leucotrienos pró-inflamatórios gerando em sua maioria a vasoconstrição. Assim, os anti-inflamatórios funcionam proporcionando o alívio imediato dos sintomas originados da inflamação e lesão tecidual pelo mecanismo de inibição dos sinalizadores químicos inflamatórios.

Devido ao mecanismo de inibição das ciclooxigenases, acarretam o surgimento de vários efeitos colaterais, devido o bloqueio da ação da enzima constitutiva COX-1 que realiza importantes funções como proteção gástrica, agregação plaquetária, regulação da função renal dentre outras, então essa inibição pelos AINEs convencionais resulta em distúrbios gastrointestinais como diarreia, ulceras pépticas, sangramentos além de problemas de coagulação, alterações da função renal e hepática (Sandoval, 2016).

Segundo Moreira *et al.,* (2009) os primeiros AINEs desenvolvidos não seletivos, como a indometacina, naproxeno, ibuprofeno, entre outros, embora estes fármacos tenham demonstrado evidências comprovadas de possuírem efeito anti-inflamatório, seu uso contínuo é limitado devido os efeitos adversos gastrointestinais, tais como displasia e dor abdominal, além de perfuração ou sangramento gastroduodenal, esta última ocorrência em menor proporção. Esses efeitos adversos ocorrem devido à inibição da isoforma 1 da COX. Com isso, a descoberta da segunda isoforma possibilitou o desenvolvimento de uma subclasse de AINEs, os inibidores seletivos da COX-2.

Com intuito de minimizar os efeitos indesejáveis ocasionados pelos AINEs não seletivos, foram desenvolvidos novos fármacos, visando manter atuação de resposta farmacológica anti-inflamatória e reduzindo os efeitos causados pela inibição da COX-1, enzima que realiza funções fisiológicas constitutivas no organismo. Com isso, surgiram os anti-inflamatórios inibidores seletivos de COX-2, denominados coxibes, esses fármacos realizam ação ao se ligarem especificamente nessa isoforma, que é responsável exclusivamente pela modulação de estímulos inflamatórios, ao bloquear seu mecanismo de ativação acaba resultando na diminuição dos sintomas da inflamação (Hilário; Terreri; Len, 2006).

Quadro 1- Classificação dos AINEs.

CLASSIFICAÇÃO	MEDICAMENTOS	SELETIVIDADE
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico	Forte inibidores de COX-1
Derivados do Ácido Propiônico	Ibuprofeno, Naproxeno, cetoprofeno e Flurbipro-feno	Fortes inibidores de COX-1
Derivados do Ácido Acético	Indometacina, Sulindaco, Etodolaco, Diclofenaco e Cetorolaco	Fortes inibidores de COX-1
Derivados do Oxi-cam	Piroxicam, meloxicam e Tenoxicam	Fortes inibidores de COX-1 (meloxicam-inibidor seletivo da COX-2)
Derivados da sulfo-namidas	Nimesulida	Inibidor seletivo COX-2
Para-aminofenol	Paracetamol	Fraco inibidor de COX-1
Pirazolônicos	Dipirona	Fraco inibidor de COX-1
Coxibes	Celecoxibe, Eterocoxibe e parecoxibe	Fortes inibidores da COX-2

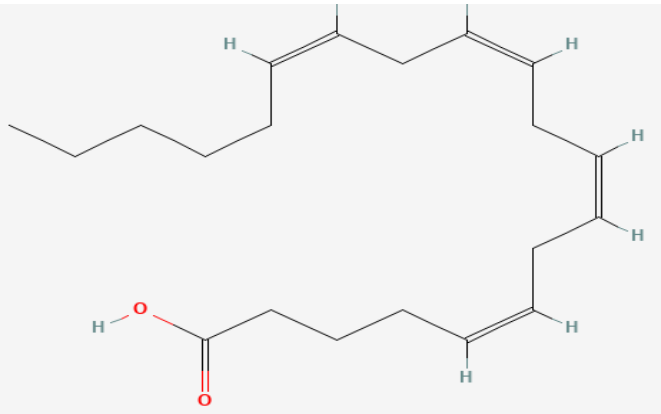
Fonte: Autoras, 2023.

3.4 ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

O ácido araquidônico é um composto lipídico, na qual sua estrutura química é formada por uma cadeia com 20 átomos de carbonos, essa substância é sintetizada e liberada pelos fosfolipídios por uma reação da enzima fosfolipase A2 que é ativada mediante estímulos que desencadeiam uma reação frente a algum tipo de trauma químico, físico ou biológico (Kummer, Coelho, 2002) O AA deriva de um ácido graxo essencial que é utilizado pelo organismo humano, sendo sintetizado pela conversão do ácido linoleico através da dieta, que posteriormente, é responsável pela formação dos mediadores eicosanoides lipídicos que estão associados principalmente às respostas inflamatórias (Mendes *et al.*, 2012).

Segundo Varalda e Motta (2009) o ácido araquidônico é de suma importância para a fisiologia do organismo, sendo ele constituinte dos fosfolípideos de membrana, necessário para formar outros eicosanoides essenciais, e também em sua forma livre é metabolizado por duas vias enzimáticas: a da ciclooxigenase e a via lipooxigenase. Quando metabolizado pela via ciclooxigenase, são sintetizados mediadores químicos como o tromboxanos e as prostaglandinas. Quando o ácido araquidônico é metabolizado pela via lipooxigenase são formados mais mediadores como as lipoxinas e leucotrienos.

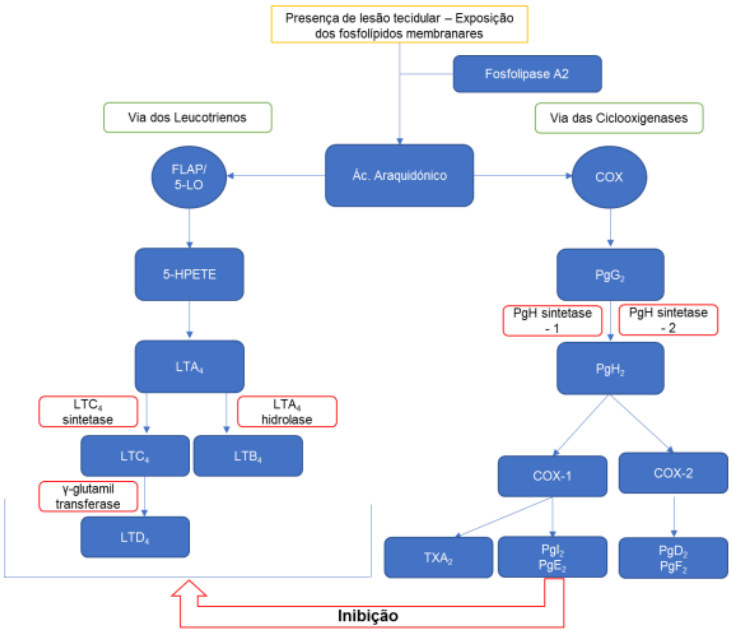
Figura 2 - Estrutura do Ácido Araquidônico.



Fonte: Pubchem, 2023.

O processo inicial de síntese dos eicosanoides tem início com o Ácido Araquidônico sendo alvo da ação da fosfolipase A2, resultando na separação do Ácido Araquidônico dos fosfolipídeos presentes nas membranas celulares. Após passar por um processo de oxidação, o Ácido Araquidônico torna-se substrato para as vias da ciclooxigenase e lipooxigenase, desempenhando um papel crucial na produção de eicosanoides. Estes, por sua vez, desempenham um papel significativo em processos inflamatórios e imunológicos do organismo, sendo mais reconhecidos por sua função na síntese das prostaglandinas (Dennis; Norris, 2015).

Figura 3 - Cascata do Ácido Araquidônico.



Fonte: Couto, 2020.

3.5 VIA DA CICLOOXIGENASE

Derivada do araquidonato, as enzimas COX possuem três diferentes tipos de isoformas, a COX-1 é uma enzima constitutiva presente na maioria dos tecidos sendo responsável principalmente pela produção do muco protetor do estômago mediada pelas sínteses das prostaglandinas, e uma função plaquetária mediada pelos tromboxanos, sendo importantes para a homeostasia de processos hemorrágicos. E a COX-2, enzima induzida, responsável pela síntese de prostaglandinas específicas como a prostaglandinas E2, presente nas respostas de dor e inflamação (Silva, 2016). Recentemente, uma nova isoforma foi descoberta, a COX-3, mas suas ações no organismo ainda não foram totalmente elucidadas (Romaine; Loureiro; Silva, 2021).

A COX é a enzima envolvida na produção de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, que ao sofrer um processo de oxigenação, o ácido araquidônico é convertido em dois importantes componentes instáveis, a prostaglandina G2 e prostaglandina H2, através da ação da enzima isomerase, posteriormente, essas prostaglandinas são transformadas em prostaciclina PGE2, tromboxanos A2 e prostaglandinas D2, E2 e F2α (Hilário; Terreri; Len, 2006).

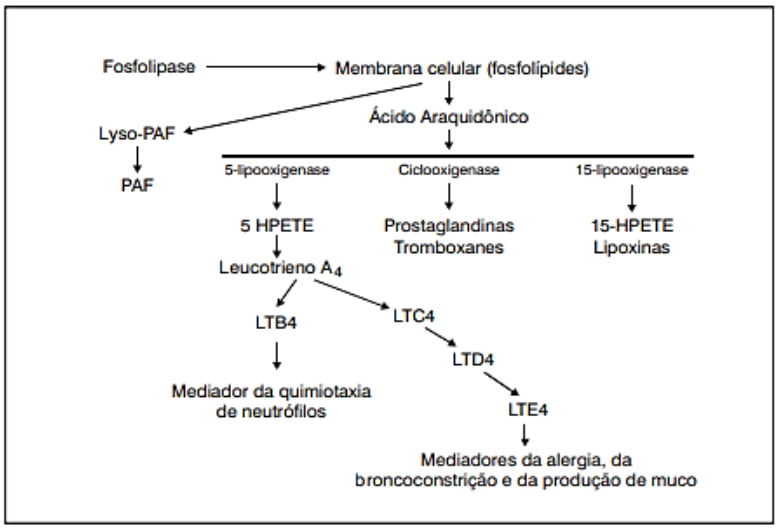
Segundo a literatura, as prostaglandinas desempenham um papel significativo em uma ampla gama de processos fisiológicos e patológicos, abrangendo desde vasodilatação e vasoconstrição até o controle da musculatura brônquica, a regulação da pressão arterial, a ovulação, o metabolismo ósseo, a circulação renal, a proteção da mucosa gástrica, a modulação do fluxo sanguíneo local, a inibição da secreção ácida gástrica, o desenvolvimento do sistema nervoso, a resposta imunológica, a regulação da dor, a atividade quimiotáxica celular, o controle endócrino, a angiogênese e a progressão metastática, entre outras funções (Carvalho; Carvalho; Santos, 2004).

3.6 VIA DA LIPOOXIGENASE

Quando metabolizado pela via da lipooxigenase, que tem como enzima principal a 5-Lipoxigenase que é ativada pela enzima FLAP, formando os ácidos monohidroperoxido eicosateraenoicos (HPETEs), ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETEs) e leucotrienos (LTs), os produtos obtidos por essa via, tem atividades pró-inflamatórias. Possuindo três isoformas LOX-5, LOX-12, LOX-15 ambas oriundas da lipooxigenase, essas vias dão origem aos HPETE-5, HPETE-12, HPETE-15. O HPETE-5 é o principal formador de leucotrienos. Porém ele

pode sofrer quimiotaxia pela enzima peroxidase e formar HETE-5. Ainda na sua forma de HPETE-5 para ser transformado em leucotrieno ele é metabolizado pela enzima desidrase para formar LTA4 sendo esse o principal precursor para formação de diversos outros leucotrienos como os LTB4 (somente pela LTA4 hidrolase), LTC4, LTD4, LTE4 E LTF4 (pela glutamiona-S-transferase) (Rosa, 2016).

Figura 4 - Esquema da Formação de Leucotrienos



HPETE = Ácido hidroxi-eicosatetraenoico; LT = leucotrieno; PAF = platelet activating factor.

Fonte: Ribeiro, Toro e Baracat, 2006.

3.7 LEUCOTRIENOS

Os leucotrienos são mediadores lipídicos que fazem parte do processo de inflamação, sendo substâncias pró-inflamatórias, que exerce atividade de bronconstricção nos pulmões, produção de muco e edema de mucosa. Estando presente principalmente em doenças como asma, devido a sua ação vasoconstrictora na musculatura lisa. Existem duas classes de leucotrienos: Cystenil LT (LTC4, LTD4 e LTE4) e LTB4. Os principais leucotrienos que estão envolvidos no processo inflamatórios são os Cystenil LTs, que possuem uma potente ação vasoconstrictora, produção de muco e hiperatividade das vias aéreas, exercendo essa atividade através da ligação com os receptores cystLT1 e cysLT2 que estão acoplados a proteína G. Já o LTB4 não possui significância sobre a função pulmonar, pois tem ação quimiotática e ativadora de neutrófilos, sem modificar o quadro da doença no asmático (Olsen *et al.*, 2012).

3.8 RELAÇÃO DA ASMA E OS AINES

A asma é uma condição fisiopatológica resultante do agravamento inflamatório das estruturas brônquicas pulmonares, desencadeada por um processo alérgico que leva à vasoconstrição da musculatura lisa do epitélio dos bronquíolos. A administração de medicamentos da classe dos AINES resulta no bloqueio da ação das enzimas ciclooxigenases (COXs), que é a principal responsável pela liberação de prostaglandinas que modula a inflamação, consequentemente essa via inativada resultará no alívio dos estímulos inflamatórios e dor (Rosa, 2016).

Por outro lado, a via das lipooxigenases (LOXs) permanece ativa, permitindo que o ácido araquidônico seja direcionado exclusivamente para essa via. Isso leva à formação de leucotrienos pró-inflamatórios pela enzima lipoxigenase-5. Esses leucotrienos, presentes na corrente sanguínea, têm o potencial de intensificar a broncoconstrição nos pulmões, estreitando as vias aéreas e bloqueando a passagem do ar, resultando em uma crise asmática exacerbada (Rosa, 2016).

Pacientes com asma ou reações respiratórias após exposição às AINES devem ser tratados com cautela e acompanhamento médico. O médico deve discutir alternativas terapêuticas seguras, como a prescrição de outros tipos de AINES, menos propensos a desencadear esse tipo de evento (Couto, 2020).

Tabela 1- Porcentagem da DREA em determinados grupos

Taxas estimadas do desenvolvimento da DREA em alguns grupos específicos	
Grupos	**Porcentagem**
População geral	0,3% - 0,9 %
Pacientes asmáticos	3% - 20%
Pacientes asmáticos com rinossinusite crônica e pólipos nasais	30% - 40%

Fonte: Adaptado de Li; Lee; Abuzeid, 2019.

A determinação da prevalência de DREA na população em geral tem sido um desafio. As estimativas atuais apontam que a DREA afeta cerca de 0,3%–0,9% da população nos EUA, sendo mais prevalente entre pacientes asmáticos, com índices variando de 3 a 20%. Em asmáticos com pólipos nasais e rinossinusite, a prevalência da DREAé ainda maior, com estimativas variando de 30 a 40%. É interessante notar uma predominância feminina, com taxas de incidência até 3 vezes maiores em mulheres do que em homens. Além disso, as mulheres

costumam manifestar sintomas mais precocemente e com maior gravidade. Geralmente, a DREA se revela na terceira ou quarta década de vida, sendo diagnosticada com menos frequência em crianças. Não existem evidências conclusivas que associem a DREA a uma condição genética transmitida na família. (Li; Lee; Abuzeid, 2019).

3.9 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser realizado por meio de anamnese, histórico clínico do paciente, e o padrão ouro para diagnóstico da Tríade de Samter são os testes provocativos com aspirina, deve ser feito em ambiente ambulatorial ou hospitalar, com o paciente clinicamente estável para o risco de reações graves. Os testes podem ocorrer de forma oral, inalação brônquica, nasal e administração intravenosa. Há outros tipos de diagnóstico, como a tomografia computadorizada, radiografia, e endoscopia nasal. Testes cutâneos não são eficazes, pois a AERD não mediada por IgE, então não vai provocar reação alérgica. Assim que diagnosticado, existem possibilidades de tratamentos, tanto farmacológicos como o uso de corticosteroides nasais e orais, antileucotrienos, broncodilatadores, e não farmacológicos como, por exemplo, restringir o uso medicamentoso de aspirina e outros AINES que possam causar hipersensibilidade. Outra forma de tratar sendo não farmacológica que vem sido explorada, é uma dieta com baixo teor de ácido salicílico (Kim; Cho, 2018).

3.10 ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Para Couto, 2020, o tratamento da asma exacerbada por AINES, já seguem as diretrizes estabelecidas como, por exemplo, usar corticosteroides inalados associados a broncodilatadores beta-agonistas, de curta ou longa ação, levando em conta a gravidade dos sintomas. Uma das medidas não farmacológicas é evitar a administração de AINEs com potencial inibição da COX-1. Mas não fica muito bem elucidado, pois a grande variedade e o fácil acesso aos AINES dificultam o controle e manutenção para essa medida não farmacológica. Outra estratégia seria o uso de inibidores da COX-2, como por exemplo, os coxibes que são bem tolerados em asmáticos, mas por segurança recomenda-se que a primeira administração seja realizada em ambiente hospitalar, sob supervisão médica sendo assim fica possível de observar qualquer reação adversa.

Existe outro método que é chamado de dessensibilização a aspirina tendo como ponto positivo a melhoria significativa dos sintomas e qualidade de vida. Não tendo os mecanismos muito bem elucidados, no entanto após o início da exposição aguda a aspirina, ocorre uma diminuição da produção de leucotrienos. Um ponto negativo dessa exposição seria a ocorrência de reações adversas graves como a (eritema, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal, epistaxe), e também uma descontinuação do tratamento superior a 48 horas poderia levar uma nova sensibilização, tendo isso em conta alguns doentes preferem descontinuar esse tipo de tratamento (Couto, 2020).

Como na asma induzida por AINES ocorre um aumento dos cysLT (cisteníl-leucotrienos), os antileucotrienos como o montelucaste, devem ser consideradas opções promissoras no tratamento dessa condição clínica, pois esses antagonistas de leucotrienos melhoram a função pulmonar, inibindo a síntese de leucotrienos, sendo uma das causas dessa asma, o aumento da produção de leucotrienos. Porém necessita-se de mais estudos para aderir esse método adequadamente, com isso novas pesquisas estão sendo feitas para ampliar as estratégias e modalidades de tratamento utilizando os antileucotrienos na asma exarcebada por AINES (Nicoló; Habermann; Havel, 2020).

A cirurgia também é uma opção, com o objetivo de melhorar os sintomas de obstruções nasais, reduzindo a rinorréia os pólipos nasais, mesmo assim a paciente precisa de acompanhamento médico, pois isso não cura a doença e sim só oferece uma melhoria dos sintomas. O tratamento com anticorpos monoclonais vem sendo ainda desenvolvido e tem um potencial promissor para o tratamento da AERD. Anticorpos como o Omalizumabe, tem demonstrado eficácia como a redução de biomarcadores da doença, mas ainda requer mais estudos para determinar sua eficácia (Kim; Cho, 2018).

3.11 USO RACIONAL DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

O Brasil é um dos países com um dos maiores índices de consumidores de medicamentos no mundo, existe mais de 65 mil estabelecimentos farmacêuticos e drogarias em todo o país, isso quer dizer que há em média cerca de 3 farmácias para cada 10.000 habitantes. A indústria farmacêutica movimenta em torno de 22 bilhões todos os anos, o aumento do consumo de medicamentos tem se tornado um debate cada vez mais preocupante na questão do uso indiscriminado, em virtude da grande demanda de medicamentos buscados e utilizados

pela população muitas vezes para solucionar problemas de saúde ou sintomas indesejáveis sem ter consciência dos riscos iminentes em que acabam se expondo ao ingerir medicamentos por conta própria (Domingues *et al.*, 2015).

O uso desenfreado de AINEs advém, exclusivamente pelo fácil acesso a esses medicamentos classificados como MIPs, que resulta em um percentual de 70% das dispensações sem apresentação de prescrição médica. Logo, por desconhecerem os riscos que esses medicamentos podem causar a saúde, essa cultura de automedicar-se tem se propagado ao longo dos anos em virtude principalmente do incentivo através das propagandas comerciais de medicamentos que não evidenciam os potenciais riscos iminentes que o uso irracional sem orientação pode gerar danos muitas vezes irreparáveis (Romaine; Loureiro; Silva, 2021).

A automedicação está atrelada ao autodiagnóstico que comumente pode levar o indivíduo a ter o diagnóstico errado e consequentemente ao tratamento inadequado. Levando isso em consideração ainda existem outros riscos iminentes como a posologia e dosagens erradas podendo acontecer uma superdosagem (risco de morte), ou até mesmo mascarar sintomas de doenças já preexistentes, induzindo ao erro de um diagnóstico adequado. Outro fator de agravamento da prática da automedicação são as interações medicamentosas já que os medicamentos podem interagir negativamente entre si, aumentando os efeitos colaterais e reações adversas, podendo potencializar ou diminuir a ação do fármaco no organismo (Matos *et al*., 2018).

No que tange a problemática que existe em torno da prática de automedicação, principalmente por essa classe de medicamentos de venda livre que acabam sendo considerados seguros pela população e utilizados irracionalmente com intuito de minimizar ou acabar com os sintomas indesejáveis, somado ainda a ideia de “segurança” por não haver necessidade de prescrição médica no ato da dispensação acabam resultando em serias consequências. Esses medicamentos podem ocasionar diversos efeitos adversos, sobretudo, a nível gastrointestinal, se levado em consideração um longo período de tratamento com AINEs, pode acarretar no desenvolvimento de doenças como diarreia, ulceras, dor abdominal, sangramentos ocasionados por perfurações dentre outros distúrbios (Santos; Albuquerque; Guedes, 2022).

O uso irracional de medicamentos é um grande problema de saúde pública, pois pode gerar uma piora de sintomas, forçando o indivíduo a buscar um tratamento mais complexo e custoso, sendo que isso poderia ser evitado se ele tivesse tido a orientação e manejo adequado. Em virtude disso é necessário levar a conscientização da população, promovendo políticas

públicas seguindo os princípios e diretrizes do SUS, como campanhas educativas tanto para profissionais de saúde quanto para a população, ações de farmacovigilância para assegurar o uso racional, bem como os órgãos fiscalizadores como a Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA) fiscalizando estabelecimentos e órgãos da esfera pública e privada, isso garantirá um maior controle e segurança na distribuição de medicamentos, podendo diminuir o uso inadequado do mesmo e proteger a saúde pública (Brasil, 2001).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Das 26 publicações escolhidas através da metodologia aplicada, foram selecionados 4 artigos para uma comparação aprofundada e discussão de seus resultados. O Quadro 2 apresenta as informações essenciais sobre esses artigos escolhidos, organizados por autor, ano, título e resultados.

Quadro 2 – Descrição dos artigos selecionados para discussão.

AUTOR	ANO	TÍTULO	RESULTADOS
COUTO	2020	Asma exacerbada por AINEs: Fisiopatologia e o papel da terapêutica monoclonal.	Indica as principais estratégias terapêuticas para asma exacerbada por AINEs.
SANTOS, ALBUQUERQUE E GUEDES	2022	Os riscos da automedicação com medicamentos isentos de prescrição (MIPs) no Brasil.	Alerta os riscos da automedicação dos medicamentos isentos de prescrição (MIPs).
KIM, CHO	2018	Tríade de Samter: Estado da Arte.	Aborda sobre a Tríade de Samter, que está relacionado as reações aos AINEs, como asma, rinossinisite e pólipos nasais.

LI, LEE E ABU-ZEID	2019	Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina: Epidemiologia, Fisiopatologia e Tratamento.	Esse artigo aborda a DREA, explorando sua epidemiologia, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e estratégias de manejo.

Fonte: Autoras, 2023.

A relação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e a exacerbação da asma é um tema complexo e multidimensional abordado por diferentes autores em suas obras resultando em uma compreensão mais holística e aplicável dos desafios e estratégias.

Já Couto na sua pesquisa em 2020, explora a fisiopatologia da asma exacerbada por AINEs e o papel das terapias monoclonais. Eles destacam os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa interação, como a inibição da ciclooxigenase (COX), levando a um desequilíbrio na produção de prostaglandinas e leucotrienos, que por sua vez podem desencadear sintomas asmáticos. Além disso, abordam o potencial papel das terapias monoclonais no tratamento desses casos, sugerindo estratégias terapêuticas específicas para essa condição.

No estudo de Santos, Albuquerque e Guedes em 2022 sobre os riscos da automedicação com medicamentos isentos de prescrição (MIPs) no Brasil oferece uma perspectiva adicional sobre o uso indiscriminado de medicamentos, incluindo AINEs, e os riscos associados à automedicação na população em geral. Eles destacam a importância da conscientização sobre os perigos da automedicação, especialmente para pessoas com condições pré-existentes, enfatizando a necessidade de orientação farmacológica adequada.

Por outro lado, Kim e Cho, em seu artigo de 2018 sobre a tríade de Samter (condição que inclui asma, intolerância a AINEs e pólipos nasais), discutem os mecanismos imunológicos subjacentes a essa condição complexa. Eles enfatizam a importância da resposta imune e das vias inflamatórias na fisiopatologia dessa tríade, ressaltando a interconexão entre as vias de eicosanoides, imunidade e inflamação.

Por fim Li, Lee e Abuzeid, 2019, aborda abrangentemente a epidemiologia, destacando a prevalência da AEA na população asmática e identificando grupos mais suscetíveis. Em seguida, explora os mecanismos fisiopatológicos por trás da reação exacerbada à aspirina em

pacientes asmáticos, detalhando as vias imunológicas e inflamatórias envolvidas. Oferece também estratégias de manejo, incluindo abordagens farmacológicas e não farmacológicas, ressaltando a importância do diagnóstico preciso e do tratamento individualizado.

Para evoluir a discussão sobre essa relação, seria interessante integrar essas perspectivas, explorando os mecanismos fisiopatológicos apresentados por Couto, relacionando-os com as descobertas imunológicas de Kim e Cho, além de considerar a análise de Li, Lee e Abuzeid, que destaca a prevalência e epidemiologia da doença., e considerando os impactos reais na saúde pública discutidos por Santos, Guedes e Albuquerque, 2022. Isso poderia resultar em uma visão mais abrangente e prática dos desafios e estratégias no manejo da asma exacerbada por AINEs, destacando a importância da educação, monitoramento cuidadoso e abordagens terapêuticas específicas para essa população de pacientes.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta pesquisa, conclui-se que pessoas asmáticas devem ser conscientizadas sobre o uso de anti-inflamatórios não esteroides, pois essa classe de fármacos afeta negativamente o sistema respiratório, intensificando os sintomas da asma. Embora os AINEs sejam comumente usados para tratar inflamação, eles podem piorar a asma devido ao aumento de mediadores pró-inflamatórios nos pulmões.

Para tratar a asma exacerbada por AINEs, foram discutidas várias estratégias terapêuticas, incluindo o uso de corticoides com broncodilatores, suspensão do uso de AINEs seletivos para COX-1, uso de AINEs inibidores de COX-2, os coxibes, sob supervisão médica e ainda a combinação de medicamentos antileucotrienos com AINEs, embora esta última necessite de estudos mais aprimorados.

Além disso, a pesquisa destaca a importância da educação sobre o uso racional desses medicamentos, visto que são frequentemente utilizados sem avaliação médica adequada, colocando em risco a saúde dessas pessoas. Portanto, é valido salientar a sempre buscar orientação correta, e nesse aspecto farmacêutico são profissionais que possuem maior autonomia, porque estes desenvolvem um importante papel na promoção de uso racional, visando uma terapêutica medicamentosa segura e eficaz, promovendo saúde de qualidade e bem-estar.

6 REFERÊNCIAS

BATLOUNI, Michel. Anti-inflamatórios Não Esteroides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Em 2021, SUS registrou 1,3 milhão de atendimentos a pacientes com asma na Atenção Primária à Saúde. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/em-2021-sus-registrou-1-3-milhao-de-atendimentos-a-pacientes-com-asma-na-atencao-primaria-a-saude-1

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Medicamentos 2001. [Internet] Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 40 p. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n.25). Disponível em: http://goo.gl/K0EbqP

CAMPOS, Hisbello S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteroide. **Revista Brasileira de Pneumologia Sanitária**, v. 15, n. 1, p. 47-60, 2007.

CARVALHO, Wilson Andrade; CARVALHO, Rosemary Duarte Sales; RIOS-SANTOS, Fabrício. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, p. 448-464, 2004.

COUTO, João José Pereira de Sá et al. **Asma exacerbada por AINEs: Fisiopatologia e o papel da terapêutica monoclonal**. 2020. Dissertação de Mestrado.

DA SILVA SANTOS, Shariene Tainara; DE ALBUQUERQUE, Natália Luciene; DE MELO GUEDES, João Paulo. Os riscos da automedicação com medicamentos isentos de prescrição (MIPs) no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e42211730493-e42211730493, 2022.

DENNIS, Edward A.; NORRIS, Paul C. Eicosanoid storm in infection and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 8, p. 511-523, 2015.

DHARMAGE, Shyamali C.; PERRET, Jennifer L.; CUSTOVIC, Adnan. Epidemiology of asthma of children and adults. Erontiers in pediatrics. V. 7, p. 246, 2019

DOMINGUES, Paulo Henrique Faria et al. Prevalence of self-medication in the adult population of Brazil: a systematic review. Revista de Saúde Pública [online]. 2015, v. 49, n. 00 [Acessado 26 Setembro 2023], 36. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005709>. ISSN 1518-8787.

HILÁRIO, Maria Odete Esteves, Terreri, Maria Teresa e Len, Cláudio Arnaldo. Anti-inflamatórios não hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. Jornal de Pediatria [online]. 2006, v. 82, n. 5 suppl [acessado em 4 de outubro 2023], pp. S206-S212. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572006000700011>. Epub 23 Fev 2007. ISSN 1678-4782. https://doi.org/10.1590/S0021-75572006000700011.

KIM, Sung-Dong; CHO, Kyu-Sup. Samter's triad: state of the art. **Clin Exp Otorhinolaryngol**, v. 11, n. 2, p. 71-80, 2018.

LI, Kevin L.; LEE, Andrew Y.; ABUZEID, Waleed M. Aspirin exacerbated respiratory disease: epidemiology, pathophysiology, and management. Medical Sciences, v. 7, n. 3, p. 45, 2019.

LOPES MM, Salles PD, Kalil J, Motta AA, Agondi RC. Reações respiratórias agudas desencadeadas por AINEs nos pacientes com urticária crônica espontânea exacerbada por AINEs. Arq Asma Alerg Imunol. 2018; 2(1):130-135

MARQUES, Consuelo Penha Castro et al. Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. **Reserarch, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e5211828825-e5211828825, 2022.

MATOS, Januária Fonseca et al. Prevalência, perfil e fatores associados à automedicação em adolescentes e servidores de uma escola pública profissionalizante. Cadernos Saúde Coletiva [online]. 2018, v. 26, n. 1 [Acessado em 11 Outubro 2023], pp. 76-83. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462X201800010351>. ISSN 2358-291X. https://doi.org/10.1590/1414-462X201800010351.

MENDES, Reila Tainá et al. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. Revista Brasileira de Reumatologia. 2012, v. 52, n. 5, pp. 774-782. Disponível em: <>. Epub 19 Out 2012. ISSN 1809-4570.

MOREIRA, T. S. et al., Extração e purificação de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais ciclo-oxigenase-2 seletivos. Química Nova, v. 32, n. 5, p. 1324–1328, 2009.

MORRIS M, Pearson D, Mosenifar Z (2023): Asthma Guidelines. Medscape Medical. Acessado em 14/11/2023 disponivel em https://emedicine.medscape.com/article/296301-guidelines

NATIONAL Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 444899, Arachidonic Acid. Acessado em 25 de outubro de 2023 em https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Arachidonic-Acid.

OLSEN, Priscilla C. et al. Medicação anti-inflamatória alternativa aos glicocorticóides para o tratamento da asma: papel dos modificadores de leucotrienos, estabilizadores de mastócitos e outras perspectivas. 2012.

RIBEIRO, Jose Dirceu; TORO, Adyléia ADC; BARACAT, Emilio CE. Antileucotrienos no tratamento da asma e rinite alérgica. Jornal de Pediatria, v. 82, p. S213-S221, 2006.

RODRIGUES, Amanda Santos et at. Abordagens geral da asma: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 1, n. 2, p. e9129-e9129, 2021.

RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, José Carlos et al. Aspirin exacerbated respiratory disease: current topics and trends. **Respiratory medicine**, v. 135, p. 62-75, 2018.

ROMAINE, AP; LOUREIRO, FF; DA SILVA, FVM Reações adversas no uso de Antiinflamatórios não esteroidais (AINES) no Brasil: uma revisão sistemática / Reações adversas a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, *[S. l.]*, v. 6, pág. 54653–54661, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n6-049. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/30709. Acesso em: 26 set. 2023.

SAN NICOLÓ, Marion; HABERMANN, Nicole; HAVEL, Miriam. AERD associated nasal polyposis: efficacy of postoperative antileukotriene therapy in comparison with aspirin desensitization. a retrospective study. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 181, n. 10, p. 790-798, 2020.

SANDOVAL, Alline Correia et al. O uso envolvido de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). 2017.

SILVA, Carlos Antônio Trindade da et al. O Uso terapêutico de mediadores anti-inflamatórios da via do ácido araquidônico. 2016. https://doi.org/10.14393/ufu.te.2016.93. Acesso em 10/10/2023.

VARALDA, Daniela B.; MOTTA, Antônio A. Reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais. **Rev. bras. alergia imunopatol**, p. 27-34, 2009.