

O USO IRRACIONAL DOS MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Joyce Pereira Rodrigues¹
Mikaelly Souza dos Santos²
Cândida Maria Soares de Mendonça³

RESUMO

O uso irracional de medicamentos abrange práticas inadequadas relacionadas à utilização de fármacos, com a automedicação sendo um exemplo notório. O ato de automedicar-se é uma preocupação crescente em escala global. De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF), um expressivo percentual de 77% dos brasileiros faz uso de medicamentos sem orientação médica. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são medicamentos utilizados no tratamento da dor aguda, moderada ou crônica; atuam diretamente na cascata inflamatória inibindo a síntese de prostaglandinas, promovendo efeitos anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos. Os AINEs mais utilizados pela população são o ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno, nimesulida, naproxeno, cetoprofeno, diclofenaco, piroxicam e meloxicam. Embora os AINEs apresentem diversos efeitos benéficos, grande parte dos usuários não tem conhecimento sobre os riscos e reações adversas geradas pela utilização desse grupo medicamentoso. O objetivo geral do trabalho foi avaliar os impactos significativos causados ao paciente pelo uso inadequado e prolongado dos AINEs. Os objetivos específicos foram: informar quais os AINEs mais utilizados pela população e suas características farmacológicas; abordar como o farmacêutico, enquanto profissional da saúde, pode orientar sobre o uso racional dos AINEs, promovendo o uso seguro e como o uso irracional dessa classe medicamentosa pode prejudicar a saúde gastrointestinal, cardiovascular, renal e hepática dos pacientes. A pesquisa foi conduzida por meio das seguintes fontes de dados: PubMed, SciELO, LILACS e livros, juntamente com o uso do mecanismo de busca do Google Acadêmico. Foram selecionados estudos nos idiomas português, inglês e espanhol. Os termos de pesquisa incluíram: 'uso irracional de medicamentos', 'AINEs', 'anti-inflamatórios não esteroides', 'automedicação', 'uso irracional de AINEs' e suas combinações.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteroides; uso irracional de medicamentos; automedicação; efeitos adversos.

1 Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UnP) da rede Ânima Educação. E-mail: joycepr@yahoo.com.

2 Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UnP) da rede Ânima Educação. E-mail: mikaellysouza295@gmail.com.

3 Orientadora: Prof^a. Cândida Maria Soares de Mendonça. Mestre. E-mail: candida.mendonca@animaeducacao.com.br. Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Potiguar (UnP) da rede Ânima Educação. 2023.

ABSTRACT

The irrational use of medications encompasses inappropriate practices related to drug utilization, with self-medication being a notorious example. The act of self-medicating is a growing concern on a global scale. According to the Federal Pharmacy Council (CFF), a significant percentage of 77% of Brazilians use medications without medical guidance. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are medications used in the treatment of acute, moderate, or chronic pain; they act directly on the inflammatory cascade by inhibiting the synthesis of prostaglandins, promoting anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic effects. The NSAIDs most commonly used by the population include acetylsalicylic acid (ASA), ibuprofen, nimesulide, naproxen, ketoprofen, diclofenac, piroxicam, and meloxicam. Although NSAIDs have various beneficial effects, a large portion of users is unaware of the risks and adverse reactions generated by the use of this medication group. The overall objective of the study was to assess the significant impacts caused to patients by the improper and prolonged use of NSAIDs. The specific objectives were to inform about the most commonly used NSAIDs by the population and their pharmacological characteristics; address how the pharmacist, as a healthcare professional, can provide guidance on the rational use of NSAIDs, promoting safe use; and explore how the irrational use of this class of medication can harm the gastrointestinal, cardiovascular, renal, and hepatic health of patients. The research was conducted through the following data sources: PubMed, SciELO, LILACS, and books, along with the use of the Google Scholar search engine. Studies in Portuguese, English, and Spanish were selected. The search terms included 'irrational drug use,' 'NSAIDs,' 'nonsteroidal anti-inflammatory drugs,' 'self-medication,' 'irrational use of NSAIDs', and their combinations.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; irrational drug use; self-medication.

1. INTRODUÇÃO

O uso irracional de medicamentos abrange práticas inadequadas relacionadas à utilização de fármacos, com a automedicação sendo um exemplo notório. O ato de automedicar-se é uma preocupação crescente em escala global. De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF), um expressivo percentual de 77% dos brasileiros faz uso de medicamentos sem orientação médica. (Departamento de Comunicação CRF-SP, 2019) Além disso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) revela que mais de 50% dos medicamentos são prescritos ou vendidos de maneira inadequada, evidenciando o uso inadequado dessas substâncias (Rocha, 2014).

Entre os medicamentos mais populares atualmente, encontram-se os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Estes são comumente usados por pacientes em busca de obter efeitos anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos. Na maioria dos casos, esses efeitos são alcançados, levando os usuários a recorrerem a esses medicamentos sempre que experimentam desconfortos como febre, dores de garganta ou musculares. Como resultado, muitos passam a acumular esses medicamentos em casa, o que contribui para o seu uso inadequado, devido à fácil disponibilidade (Batlouni M, 2010).

Em contrapartida, a eficácia dos AINEs nem sempre está em proporção aos efeitos adversos, especialmente quando se leva em consideração o perfil do paciente. Esta classe medicamentosa pode desencadear reações indesejadas no organismo, como dores, sangramento na parede intestinal e ulcerações. Isso enfatiza a importância de o paciente estar ciente dos riscos associados ao uso desses medicamentos, especialmente devido à intensa promoção da indústria farmacêutica, que muitas vezes ignora a divulgação desses riscos. Além disso, a questão da disponibilidade de alguns desses medicamentos sem prescrição médica agrava o problema (Carvalho; Carvalho; Portela, 2018).

A prática da atenção farmacêutica capacita o profissional farmacêutico a desempenhar um papel central na promoção da saúde, colaborando diretamente com o paciente para fornecer serviços direcionados à prevenção e monitoramento de potenciais efeitos adversos relacionados à terapia medicamentosa. Dessa forma, a orientação farmacêutica se torna crucial, sobretudo em pacientes idosos, que

enfrentam maior predisposição a eventos adversos e interações medicamentosas devido à polifarmácia, frequentemente associada a essa fase da vida (Foppa et al., 2008).

A pesquisa tem como objetivo geral avaliar os impactos significativos que podem ser causados ao paciente pelo uso inadequado e prolongado dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), haja visto que a maioria dos usuários desconhecem os seus efeitos adversos. Os objetivos específicos delimitados são: informar quais os AINEs mais utilizados pela massa populacional e suas características farmacológicas; abordar como o farmacêutico, enquanto profissional da saúde, pode orientar sobre o uso inadequado dessas substâncias e promover o uso mais seguro; por fim, informar como o uso irracional pode prejudicar a saúde gastrointestinal, cardiovascular, renal e hepática dos pacientes.

2. METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de uma revisão narrativa que teve como finalidade principal desempenhar um levantamento da literatura sobre o tema Uso irracional de anti-inflamatórios não esteroides e a partir disso selecionar as informações primordiais para compreensão da temática. As pesquisas foram realizadas por meio das bases de dados: PubMed, SciELO, LILACS e livros. Além disso, utilizou-se o buscador Google Acadêmico.

Foram selecionados estudos, principalmente, na linha temporal de 2010 a 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: “uso irracional de medicamentos”, “aines”, “anti-inflamatórios não esteroides”, “automedicação” “uso irracional de aines” e suas associações. Foram inclusas publicações científicas que faziam parte do tema, bem como, publicações não obsoletas. Artigos científicos que divergiam significativamente do tema, artigos duplicados e incompletos foram excluídos.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FISIOPATOLOGIA DA INFLAMAÇÃO

A inflamação trata-se de um mecanismo de defesa do organismo a lesões teciduais, que envolve vasos sanguíneos, sinalizadores celulares e células do

sistema imunológico. O processo inflamatório caracteriza-se por cinco fatores significativos: calor, rubor (vermelhidão), edema (inchaço), dor e ausência de função (Etienne; Viegas; Viegas Jr, 2021).

Subsequentemente ao trauma tecidual, às proteínas plasmáticas intermediam uma ampliação no diâmetro dos vasos, ocasionando vasodilatação e permeabilidade vascular. A vasodilatação aumenta o fluxo sanguíneo para a região da lesão, resultando em calor e rubor do tecido. O crescimento do vazamento vascular permite o transbordamento de líquidos dos vasos sanguíneos para o tecido afetado, resultando em inchaço (edema) (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018).

Devido a compressão das terminações nervosas causada pelo edema e pelas substâncias químicas liberadas no organismo, ocorre o aparecimento da dor. A perda da função é resultado da decorrência do inchaço e da dor, que pode ser total ou parcial; manifesta-se principalmente em estruturas articulares e tecidos ou em membros associados ao movimento (Etienne; Viegas; Viegas Jr, 2021).

3.2 PROSTAGLANDINAS

As prostaglandinas participam de variados processos fisiológicos e patológicos do corpo humano como vasodilatação, vasoconstrição, contração ou relaxamento dos músculos bronquiais e uterinos. As prostaglandinas I₂ e E₂ são citoprotetoras da mucosa gástrica, e no trato gastrintestinal, inibem a secreção ácida, aumentam o fluxo sanguíneo local, e estimulam a produção de muco. Já nos rins, elas potencializam a filtração glomerular. No sistema cardiovascular, apresentam efeitos na dinâmica sanguínea como ação vasodilatadora (Hilário; Terreri; Len, 2006).

3.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINEs)

3.3.1 DEFINIÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são medicamentos utilizados no tratamento da dor aguda, moderada ou crônica; atuam diretamente na cascata inflamatória inibindo a síntese de prostaglandinas, promovendo efeitos anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos (Da Silva; Mendonça; Partata, 2014). O efeito anti-inflamatório reduz componentes da resposta inflamatória como

vasodilatação, edema e dor. A ação antipirética reduz a temperatura corporal elevada. Em termos de analgesia, alivia dores leves a moderadas (Vilardi, 2011).

3.3.2 CONTEXTO HISTÓRICO

O contexto histórico dos anti-inflamatórios não esteroides inicia-se no ano de 1897 com o químico alemão Felix Hoffman que realiza a síntese do ácido acetil salicílico (AAS) a partir do ácido salicílico. O ácido salicílico era reconhecido por suas propriedades analgésicas e antipiréticas, todavia, a sua utilização era associada a problemas gastrointestinais. Diante disso, Hoffman teve a intenção de obter uma nova derivação do salicílico, objetivando uma melhora nos quadros de efeitos adversos. Com esse objetivo traçado, o alemão realiza a modificação da estrutura química do composto salicilato, resultando assim, no primeiro fármaco anti-inflamatório não esteroide, bastante conhecido como Aspirina® (Lima; Alvim, 2018).

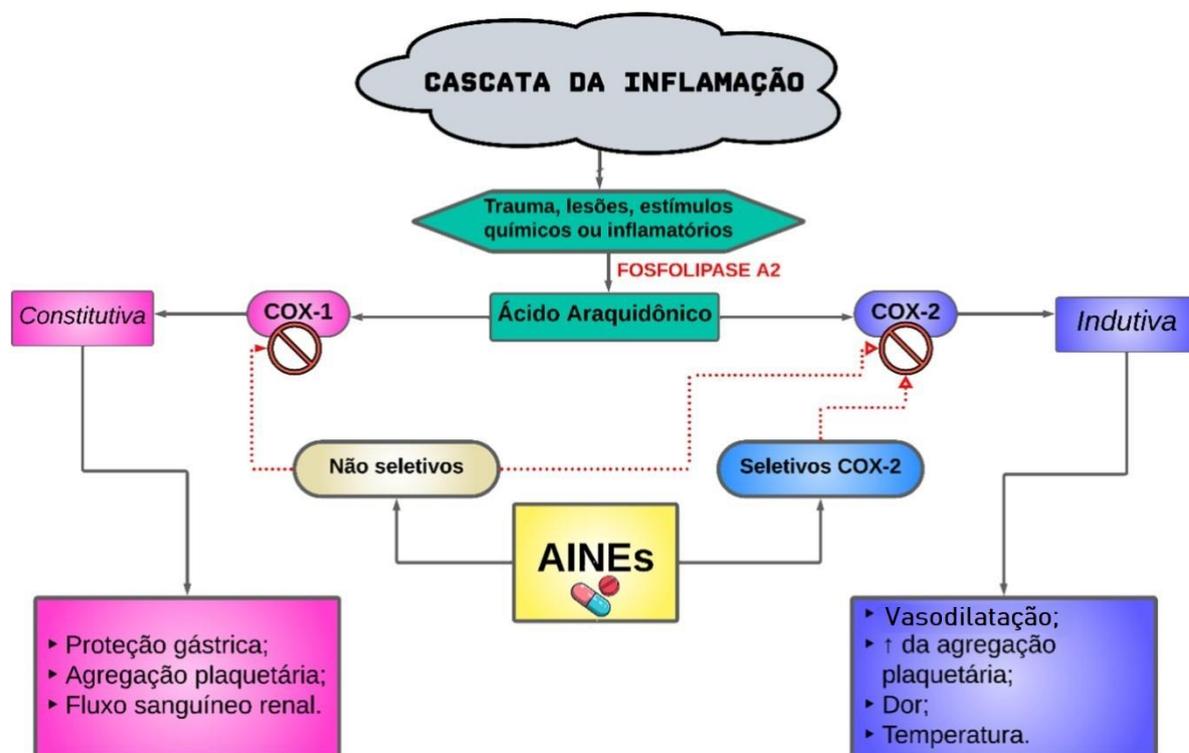
3.3.3 MECANISMO DE AÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides atuam inibindo as enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), essas são responsáveis pela transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas. As prostaglandinas são intermediários pró-inflamatórios que contribuem para a dilatação vascular duradoura, intensificam a ação de compostos bioquímicos, como histamina, serotonina e bradicinina e aumentam a passagem sanguínea. Visto isso, ao inibir as isoformas 1 e 2 a intensidade do processo inflamatório é diminuída (Castel-Branco et al., 2013).

A COX-1 é uma enzima essencial que gerencia as atividades celulares habituais do organismo, como a preservação gástrica, a agregação plaquetária, o controle vascular e as funções reprodutoras e renais (Whalen; Finkel; Panavellil, 2016).

A COX-2 é uma enzima indutiva, uma vez que seu gene necessita de estímulo após instalado o estado inflamatório (Balbino, 2011). É ligeiramente manifestada em uma ampla gama de células em resposta a fatores de crescimento, citocinas e moléculas pró-inflamatórias (Minghetti, 2004). É a principal responsável pela inflamação (Clària, 2003).

Figura 1 – Esquema da cascata de inflamação



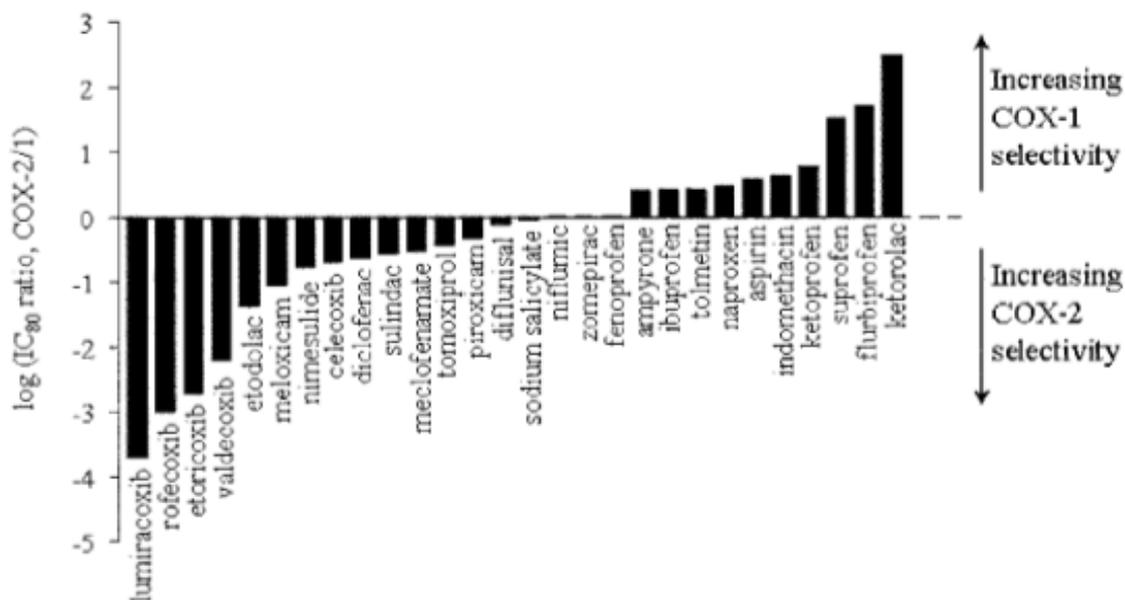
Fonte: Autores (2023)

3.3.4 CLASSIFICAÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides são categorizados em três categorias farmacológicas:

1. Os inibidores potentes da COX-1, ou seja, são mais poderosos para inibir a isoforma-1; são exemplos de fármacos dessa categoria: o ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e indometacina;
2. Os inibidores seletivos da COX-2, estes inibem a isoforma-2, no entanto, também produzem ação inibitória sobre a COX-1; são representantes desse grupo: diclofenaco e piroxicam.
3. Os inibidores específicos da COX-2, estes inibem apenas a atividade da ciclooxigenase-2, não atuando na COX-1; são amostras: celecoxibe, etoricoxibe, rofecoxibe e outros (Sandoval et al., 2017).

Figura 2 - Seletividade dos AINEs em relação as ciclooxigenases (COX-1 e COX-2)



Fonte: Beirão (2016).

3.3.5 FARMACOCINÉTICA DOS AINEs

Grande parte dos AINEs é bem absorvida pela administração oral. A absorção dos AINEs ocorre por meio de difusão passiva na zona superior do intestino delgado e no estômago. São considerados ácidos fracos, não se ionizam significativamente no pH gástrico; nesse estado, tornam-se fármacos lipossolúveis e atravessam as membranas lipídicas do trato gastrointestinal com facilidade. Devido a excelente absorção pelo trato gastrointestinal, atinge a meia vida plasmática em duas a três horas posteriormente à administração (Sandoval et al., 2017).

Em pH elevado dissociam-se parcialmente, o que pode causar retenção de íons carregados no estômago, gerando problemas de irritações gastrointestinais (Martínez-Hernández; Garrido-Acosta, 2013). A excreção de fármacos ativos e derivados metabólicos ocorre essencialmente pela urina (Whalen; Finkel; Panavellil, 2016).

4. PRINCIPAIS TIPOS DE AINEs UTILIZADOS PELA POPULAÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides estão entre os fármacos mais prescritos a nível mundial (Jones, 2001). Nos Estados Unidos, anualmente, o número de

prescrições de anti-inflamatórios não esteroides alcança a marca de mais de 70 milhões (Silva et al., 2019).

No Brasil os AINEs mais utilizados pela população são o ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno, nimesulida, naproxeno, cetoprofeno, diclofenaco, piroxicam e meloxicam (De Andrade Aoyama; Delmão, 2021).

Pode-se citar como exemplo um estudo publicado por Karyna; Da Silva Almeida e Jorge (2016), onde avaliou-se os anti-inflamatórios não esteróides mais utilizados na prática por moradores da cidade de Valparaíso de Goiás; foram 100 entrevistados. Detectou-se que o AINE mais utilizado pelos participantes foi o ibuprofeno com 23% de utilização; seguido do diclofenaco sódico com 17%; nimesulida 14%; 4% piroxicam; 2% meloxicam e 2% ácido acetilsalicílico. O restante da porcentagem está relacionado a outras associações farmacológicas como dipirona, paracetamol, carisoprodol e cafeína.

Em outro estudo publicado por Schalleberger e Pletsch (2014), na modalidade de pesquisa transversal com coleta de dados em uma drogaria na cidade de Saldanha Marinho/RS no período de 09 a 23 de dezembro de 2013; identificou-se quais os anti-inflamatórios não esteroides mais comercializados neste período de 14 dias. O vencedor da análise foi o diclofenaco potássico, totalizando uma venda de 390 comprimidos, remetendo a uma porcentagem de 50%; seguido do ácido acetilsalicílico (AAS) com 210 comprimidos vendidos correspondente a 27%; na terceira posição, o ibuprofeno com 90 comprimidos vendidos (12%); por fim, nimesulida com uma venda de 84 comprimidos (11%).

Em análise recente publicada por Colley, Junior e Kayser (2018), realizou-se por meio de questionários, pesquisas na cidade de Lages/SC e na cidade de Timbó/SC; um total de 60 questionários aplicados, onde ocorreu a divisão de 30 questionários para cada cidade. Nos questionários, os entrevistados responderam algumas perguntas, dentre elas: quais os principais AINEs utilizados. Detectou-se a nimesulida como fármaco mais utilizado em ambos os municípios; outras drogas terapêuticas fizeram parte da inspeção com porcentagens expressivas, como ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, ácido acetilsalicílico, cetoprofeno e meloxicam. O celecoxibe, inibidor seletivo específico da COX-2, também foi parte da avaliação, no entanto, o seu percentual de uso foi de 0% em ambos os locais.

De acordo com estudo publicado por Dantas (2019), realizou-se pesquisa em três farmácias comunitárias no município de Caicó/RN, com o intuito de analisar

dados de automedicação e prescrição de anti-inflamatórios. A análise ocorreu no período de fevereiro a março de 2019; foram coletados dados dos anti-inflamatórios mais vendidos em três drogarias locais e a partir destes foram selecionados os mais consumidos. Coletou-se dados de um total de 1.874 vendas; destas vendas, identificou-se que 73,5% correspondiam a vendas por automedicação e 26,52% com presença de prescrição. Dentre as drogas terapêuticas mais vendidas nas três drogarias comunitárias, destacou-se os anti-inflamatórios não esteroides nimesulida, diclofenaco, naproxeno, piroxicam, ibuprofeno e cetoprofeno. Nas farmácias nº 1, nº2 e nº3 o medicamento mais vendido foi o nimesulida.

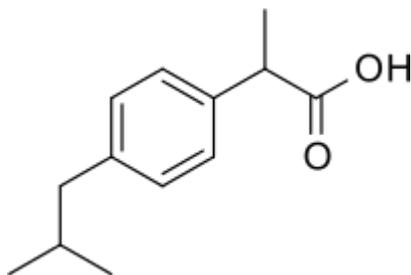
Diante dos dados das pesquisas supracitadas, é possível observar que dependendo da região, alguns fármacos são mais utilizados que outros. No entanto, os medicamentos apresentados nos diversos estudos corroboram com a afirmação de Aoyama e Delmão (2021) quanto às drogas mais usadas pela população brasileira.

Importante salientar que de acordo com a instrução normativa - IN Nº 120, de 9 de março de 2022, o ibuprofeno, o ácido acetilsalicílico e o naproxeno fazem parte das substâncias isentas de prescrição (MIPs). São encontrados prontamente em estabelecimentos farmacêuticos em todo o Brasil, de forma que suas reações adversas, interações e toxicidade são ignoradas (Pedroso; Batista, 2017).

4.1 IBUPROFENO

O ibuprofeno deriva-se do ácido fenilpropionico. É indicado para quadros de cefaleia, enxaqueca, dismenorreia inicial, artrite reumatoide e osteoartrite. Possui meia-vida de 2 horas, indicando que seu efeito analgésico pode ser atingido em até 3 horas. Sua metabolização ocorre pelo sistema hepático. Por administração oral, é aproximadamente integralmente absorvido pelo trato intestinal, pois possui um elevado teor de ligação às proteínas plasmáticas e à albumina em concentrações terapêuticas maiores que 98% (Oliveira, 2019).

Figura 3 - Estrutura química do ibuprofeno



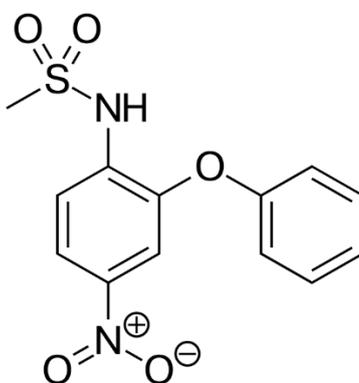
Fonte: Abualhasan et al. (2015)

O ibuprofeno pode induzir adversidades gastrointestinais, abarcando desde dispepsia até sangramento no trato gastrointestinal. (De Assunção; Junior, 2022) Em estudos abrangentes, o ibuprofeno consta como o fármaco com melhor histórico de segurança hepática entre os AINEs e não demonstrou causar danos graves ao fígado (Bessone, 2010).

4.2 NIMESULIDA

A nimesulida deriva-se da sulfonamida, apresenta eficiente efeito anti-inflamatório, antipirético e analgésico. Comporta-se como inibidor seletivo da COX-2. Na terapêutica, é um fármaco recomendado para quadros de hipertermia, fases inflamatórias como problemas osteoarticulares, musculoesqueléticos e articulares. Com seu efeito analgésico age em cefaleias, mialgias e no alívio da dor pós-operatória (Mazzarino; Knorst, 2007).

Figura 4 - Estrutura química da nimesulida



Fonte: Silva; Volpato (2002)

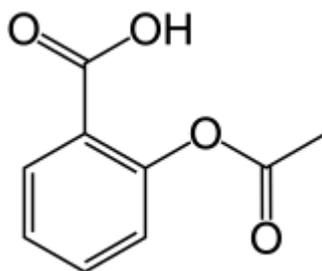
A nimesulida é absorvida com eficácia por ingestão oral. Sofre metabolismo hepático, enfrentando reação de hidroxilação, tornando-se a hidroxinimesulida, que também manifesta ação anti-inflamatória. Liga-se a proteínas plasmáticas atingindo

seu pico de densidade plasmática em um período de tempo que oscila entre 2 a 3 horas. Sua excreção ocorre nas fezes (Rosa, 2016).

4.3 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

O AAS exibe características analgésica, antipirética e anti-inflamatória, sua aplicação clínica é para a redução de dores leves a moderadas. Em doses terapêuticas apresenta meia-vida de aproximadamente 4 horas. Submete-se a metabolização hepática e sua excreção ocorre por via renal (Lima; De Oliveira Alvim, 2018).

Figura 5 - Estrutura química do ácido acetilsalicílico



Fonte: Goes et al (2019)

Esse medicamento não pode ser utilizado de modo incontrolável, uma vez que pode acarretar efeitos adversos no paciente, como lesões gástricas. Pode, também, provocar episódios de asma e broncoespasmo (Rang et al., 2015).

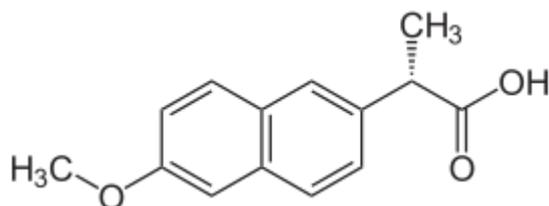
A dose letal da Aspirina® varia entre 10g a 30g. A intoxicação crônica provocada por AAS recebe o nome de salicismo; os principais sintomas apresentados nesse estado de toxicidade são: tontura, ruídos, distúrbios auditivos, dor de cabeça, fadiga, sonolência, náuseas, hemorragias, vômitos e febre. A Aspirina® pode ser adquirida em drogarias sem a obrigatoriedade de prescrição médica, o que facilita a automedicação pela massa populacional (Souza Junior, 2022).

4.4 NAPROXENO

O naproxeno origina-se do ácido naftilpropiónico. Em paralelo ao ibuprofeno, o naproxeno é mais potente e tem meia-vida mais extensa, o que torna a sua

administração mais esporádica. O naproxeno é bem suportado e o perfil de impactos colaterais apresenta semelhanças com o ibuprofeno. Trata-se de fármaco 20 vezes mais potente do que a Aspirina® (Katzung; Trevor, 2017).

Figura 6 - Estrutura química do naproxeno



Fonte: Silva Agredo; Giraldo Aguirre; Torres Palma (2013)

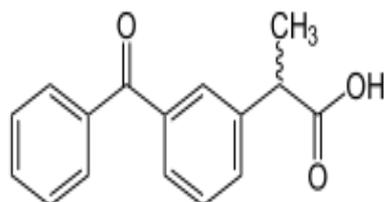
Em pacientes com doenças cardíacas em que a terapia medicamentosa com AINEs é inevitável, o naproxeno demonstra ser o medicamento menos danoso e é julgado por profissionais como o anti-inflamatório não esteroide mais seguro (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

Se administrado por via oral, o naproxeno é totalmente absorvido no trato gastrointestinal. Alimentos podem retardar sua absorção, no entanto, a biodisponibilidade não é afetada. Tratando-se da metabolização, ocorre essencialmente por meio hepático. Aproximadamente 95% da eliminação realiza-se por via urinária (Rosa, 2016).

4.5 CETOPROFENO

O cetoprofeno deriva-se do ácido propiônico assim como o ibuprofeno e o naproxeno. É inibidor não seletivo da COX. (Lima et al., 2016) Sua distribuição ocorre aproximadamente para todas as partes do corpo, pois possui uma elevada taxa de absorção plasmática. Detém uma meia-vida de 1,5 a 2 horas por via oral. A excreção ocorre essencialmente por via urinária (Rosa, 2016).

Figura 7 - Estrutura química do cetoprofeno



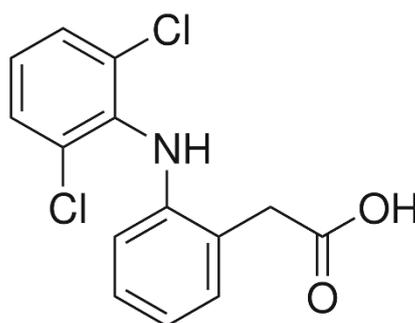
Fonte: Ribas (2013)

Os principais efeitos adversos associados ao cetoprofeno acometem o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. Os efeitos gastrintestinais comumente presentes são dor abdominal, displasia, náuseas, vômitos e, raramente úlceras ou sangramentos. A administração coincidente de cetoprofeno e probenecida aumenta as concentrações de cetoprofeno e prolonga sua meia-vida plasmática (Katzung; Trevor, 2017).

4.6 DICLOFENACO

O diclofenaco deriva-se do ácido fenilacético, empregado regularmente na forma de sal sódico ou potássico. Sua administração pode ser realizada pelas vias oral, intramuscular, retal ou tópica. Possui meia-vida de 1-2 horas. Sofre metabolismo de primeira passagem quando ingerido por via oral. O diclofenaco exibe em níveis terapêuticos uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas superior a 99% (Pereira et al., 2022).

Figura 8 - Estrutura química do diclofenaco



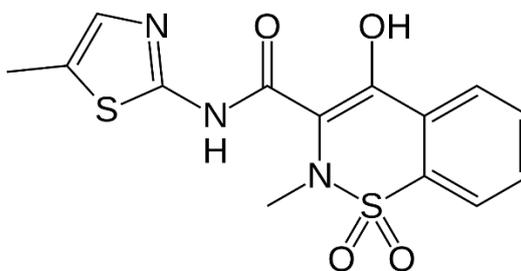
Fonte: Müller (2004)

O diclofenaco tem sido largamente manejado no tratamento da dismenorreia, também se revelou eficaz na terapêutica da dor pós-operatória e pós-traumática. Quanto aos efeitos adversos, são majoritariamente leves e passageiros. No entanto, seu uso crônico e irracional pode desencadear efeitos no trato gastrointestinal como: dor epigástrica, diarreia, vômitos, náuseas, úlcera péptica e sangramento gastrointestinal. A cefaleia também pode ser uma reação adversa presente. No sistema nervoso, menos 1% dos pacientes apresentam sonolência, insônia, ansiedade, depressão, irritabilidade e mal-estar (Geller et al., 2012).

4.7 MELOXICAM

O meloxicam é um fármaco derivado do ácido sulfônico, é um inibidor seletivo da COX-2, sua seletividade é de 100 vezes maior para a COX-2 do que para a COX-1. Possui propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas, no entanto, não possui a ação antiplaquetária presente nos inibidores da COX-1 (Golan et al., 2009).

Figura 9 - Estrutura química do meloxicam



Fonte: Khalil; Aldosari (2020)

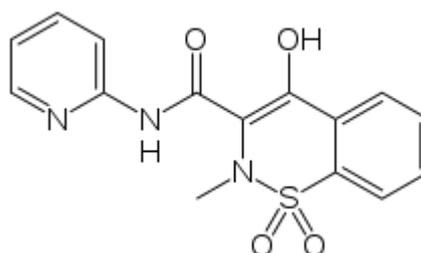
É empregado no tratamento de osteoartrite, artrite reumatoide, artrite juvenil e espondilite anquilosante. Uma dose de 7,5 mg diários é orientada para terapia de longo prazo em idosos (Khalil; Aldosari, 2020).

É bem absorvido por via oral e se liga de maneira abrangente a proteínas plasmáticas, cerca de 90%. Apresenta uma meia-vida extensa, que viabiliza a sua administração uma vez a cada 24 horas. A excreção ocorre de maneira equivalente pela urina e pelas fezes (Rosa, 2016).

4.8 PIROXICAM

O piroxicam é um oxicam, trata-se de um inibidor não seletivo da COX. Pode ser administrado em condições reumáticas habituais. Há uma ocorrência expandida de úlcera péptica e sangramento - até 9 vezes maior do que com outros AINES - quando administrado em doses superior a 20mg/dia (Katzung; Trevor, 2017).

Figura 10 - Estrutura química do piroxicam



Fonte: Mostafa; Al-Dosseri; Al-Badr (2020)

O piroxicam pode ter uma vantagem no tratamento da artrite reumatoide e osteoartrite do que o naproxeno, Aspirina® e ibuprofeno devido a sua melhor aceitabilidade. Tem uma meia-vida muito extensa e por isso é recomendável que seja utilizado uma vez ao dia. Apresenta efeitos adversos gastrintestinais, como ulceração e prolonga o tempo de sangramento em razão do seu efeito antiplaquetário (Golan et al., 2009).

TABELA 1 – Propriedades dos anti-inflamatórios não esteroides mais utilizados.

Fármaco	Meia-vida plasmática (horas)	Dose anti-inflamatória recomendada	Maior teor de seletividade
AAS	0,25	1.200-1.500 mg, 3 x/dia	COX-1
Cetoprofeno	1,8	70 mg, 3 x/dia	COX-1
Diclofenaco	1,1	50-75 mg 4 x/dia	COX-2
Ibuprofeno	2,0	600 mg 4 x/dia	COX-1
Meloxicam	20	7,5-15 mg ao dia	COX-2
Nimesulida	1,0 – 4,73	50mg – 100mg, 2x/dia	COX-2
Piroxicam	57	20 mg/dia	COX-2

Adaptado de Katzung; Trevor, 2017 e Whalen; Finkel; Panavelil, 2016.

5. EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS AO USO DE AINEs

Alguns efeitos colaterais são identificados na utilização prolongada e indevida de AINEs, essas reações ocorrem principalmente em virtude da inibição das ciclooxigenases. As reações adversas alternam-se entre leve dispepsia até hemorragia intensa provocada por úlcera gástrica perfurada. (Sylvester, 2019)

A terapia farmacológica a longo prazo com AINEs é capaz de desencadear úlceras e erosões gástricas. Os efeitos colaterais principais dos AINEs manifestam-se no sistema gastrointestinal e resultam do bloqueio da COX-1 na mucosa gastrointestinal, uma vez que a COX-1 é responsável pela proteção da mucosa gástrica, pois funciona como agente citoprotetor; age inibindo a secreção ácida pelo estômago, potencializando o fluxo sanguíneo local e também a liberação de muco protetor (Silva et al., 2019).

Outras reações adversas podem ser notadas pela inibição da ciclooxigenase-2. Originalmente, os inibidores da COX-2, conhecidos como coxibes, teriam sido elaborados por não provocarem numerosos efeitos adversos na mucosa gástrica (De Lima; Duarte, 2022). No entanto, os fármacos com maior seletividade para COX-2 estão relacionados ao aumento da possibilidade de eventos cardiovasculares, pois agem impedindo que as prostaciclinas (prostaglandinas que atuam como

vasodilatadores e inibem a formação de coágulos sanguíneos) sejam sintetizadas, dificultando o processo de vasodilatação e favorecendo a vasoconstrição e a indução de efeitos trombóticos (Marques et al., 2022).

O uso de AINEs pode, também, causar danos renais, como distúrbios hidroeletrólíticos, insuficiência renal aguda, necrose papilar, síndrome nefrótica e outros. Isso se concretiza pela inibição dos efeitos vasodilatadores das prostaglandinas, o que desencadeia vasoconstrição renal e declínio na taxa de filtração glomerular (Melgaço et al., 2010).

6. GRUPO DEMOGRÁFICO MAIS AFETADO PELO USO DE AINEs

De acordo com Castel-Branco et al (2013), o surgimento de reações medicamentosas é mais recorrente em idosos que fazem uso de AINEs. Estima-se que 40% a 60% da população com idade superior a 60 anos faz uso desses medicamentos.

A atividade da polifarmácia medicamentosa na idade avançada interfere diretamente nos processos da farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, o que facilita o aumento das reações adversas, interações medicamentosas e da recorrência de quadros de toxicidade. Outrossim, pode provocar um resultado terapêutico ineficaz (Carvalho; Carvalho; Portela, 2018).

Segundo Ely et al (2015) o emprego de anti-inflamatórios não esteroides em idosos relaciona-se com o alto risco de toxicidade gastrointestinal e insuficiência renal e, em geral, precisa ser evitado em pacientes da terceira idade, primordialmente, os que sofrem com úlcera péptica, doença crônica no fígado, problemas cardíacos ou hipertensão. Portanto, o uso dessa classe farmacológica expõe os indivíduos idosos a muitos riscos e deve ser evitado (Bandeira; Dal Pai; De Oliveira, 2013).

A automedicação em idosos provoca mais efeitos adversos do que em outros grupos populacionais, devido à redução das funções do sistema fisiológico, metabólico e excretor. Dessa forma, os riscos de reações adversas e intoxicação são significativamente mais elevados para este grupo (Guedes; Carvalho; De Andrade, 2023).

7. COXIBs

Os inibidores específicos da COX-2 foram desenvolvidos com a finalidade de apresentar uma maior segurança gastrointestinal destas drogas (Araujo et al., 2005).

Esses têm o benefício teórico de inibir os mediadores químicos encarregados pela inflamação, ao mesmo tempo em que conserva os efeitos citoprotetores da ação da COX-1. Os inibidores específicos da COX-2 comumente conhecidos são celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe e etoricoxibe. Esses fármacos possuem, assim como os inibidores da COX-1, efeitos anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos, no entanto, não compartilham a ação antiplaquetária (Santos; Marchioni, 2019).

Na época atual, aos Coxibes são atrelados efeitos adversos no sistema cardiovascular, que abrangem AVCs (acidentes vasculares cerebrais), insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e hipertensão arterial. Identificou-se que estes efeitos adversos são acentuados em pacientes com registros de risco cardíaco. Durante setembro de 2004, em virtude do crescimento de eventos trombóticos graves relatados no estudo *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*, o Rofecoxib foi removido do mercado (Tavares, 2012).

O valdecoxibe igualmente foi removido do mercado por apresentar risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares. O lumiracoxibe e o etoricoxibe nunca obtiveram aprovação nos EUA em razão de questões de proteção cardiovascular (Gong et al., 2012).

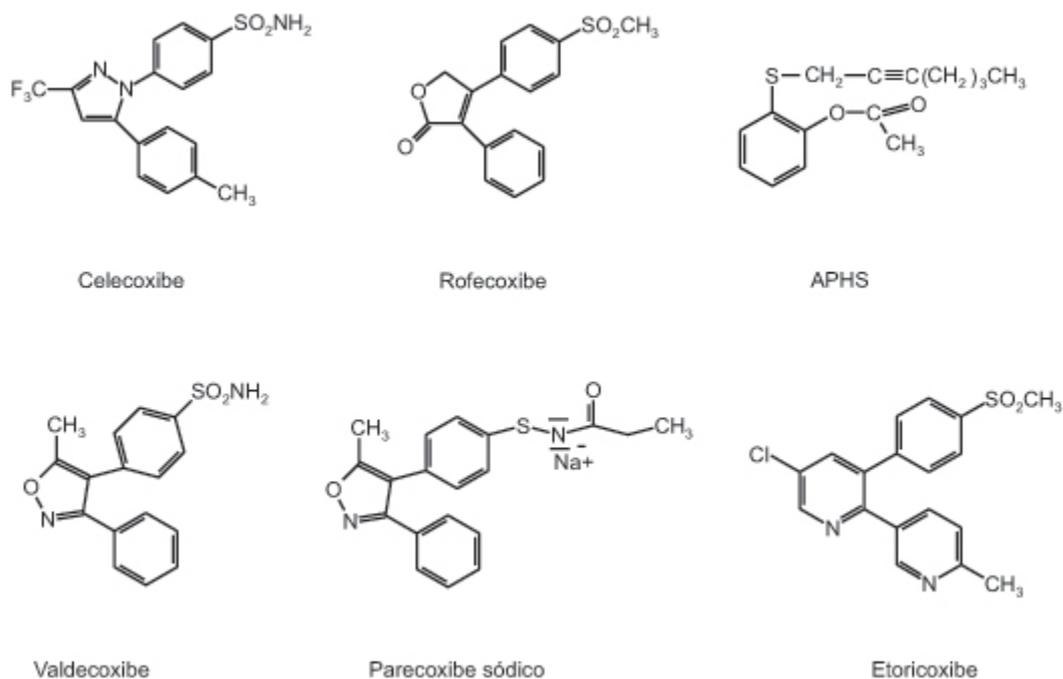
No entanto, salienta-se que não só os inibidores específicos da COX-2 apresentam esse acréscimo, de igual modo os AINEs tradicionais (inibidores não seletivos) estão propensos a ocasionar tais consequências no sistema cardiovascular. O custo financeiro e a segurança cardiovascular tornam-se as variáveis determinantes na seleção dos inibidores específicos da COX-2 mais apropriados para os indivíduos em tratamento, uma vez que de acordo com a literatura os coxibes podem ser até 10 vezes mais elevados em preço que os AINEs não seletivos (Yang et al., 2015).

7.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Os Coxibs apresentam diferenças nas estruturas químicas. São compostos que possuem afinidade por lipídios, ou seja, são substâncias lipofílicas. De forma geral, são fármacos com boa absorção. O pico das concentrações plasmáticas é atingido entre 1-4 horas após administração. Ligam-se largamente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, cerca de 90 a 99%. A metabolização dessa classe de

medicamentos ocorre por meio de alternadas formas do Citocromo P450 (Tavares, 2012).

Figura 11 - Estruturas químicas dos Coxibs



Fonte: Carvalho; Carvalho; Rios-Santos (2004)

7.2 CELECOXIBE

O celecoxibe é uma substância autorizada para o tratamento da osteoartrite e da artrite reumatoide, apresenta qualidades anti-inflamatórias e analgésicas e uma boa suportabilidade gastrointestinal. De acordo com especialistas, é uma opção de terapêutica eficiente e segura, notadamente em ocorrências de artrite moderada e em indivíduos sem doença cardiovascular instaurada. Pacientes idosos podem alcançar vantagens significativas em comparação com AINEs não seletivos devido à redução de eventos gastrointestinais, mesmo com antecedentes de sangramento ulceroso. No entanto, a prescrição de celecoxibe em pacientes com comorbidades cardiovasculares ainda é incerta e requer amplo estudo (Krasselt; Baerwald, 2019).

8. AUTOMEDICAÇÃO

A automedicação é definida quanto a ação de administrar cura sem ordem médica, como a seleção de medicamentos e tratamento realizados por indivíduos inaptos, com o objetivo de tratar patologias ou diminuir sintomas (Ogliari, 2004). O

reaproveitamento de receitas médicas antigas pode ser considerado como um ato de automedicação (Vilarino, 1998).

A prática da automedicação é recorrente e, por isso, é necessário conscientizar a sociedade sobre os medicamentos disponíveis sem prescrição médica, sem incentivar o consumo indiscriminado ou a crença em curas milagrosas, como faz a mídia. A televisão e outros meios de comunicação e propaganda, como rádio e outdoors, insistem em estimular a população a adotar essa postura (Brasileira, 2001).

É fundamental que a monitorização seja aprimorada, de forma a controlar o consumo indiscriminado de medicamentos sem prescrição médica. Outras medidas que podem contribuir para evitar o uso irracional de medicamentos incluem a criação de terapias que visem a proporcionar uma assistência de qualidade e um acesso facilitado aos serviços de saúde (Aquino, 2008).

Todos os medicamentos possuem uma dosagem adequada e um tempo específico de duração para cada tratamento que deve ser seguido. É fundamental utilizar os medicamentos somente quando necessário, evitando assim o uso indiscriminado e contribuindo para a saúde do paciente (Brito et al., 2020).

9. DANOS GASTRINTESTINAIS

É muito recorrente a ocorrência de ferimento na camada mucosa do trato gastrointestinal motivada pelo uso de AINEs, alternância entre traumas menores como petéquias ou erosões, a traumas mais graves, que acontecem com menor frequência, como úlceras, que podem acarretar complexidades tais como sangramento, obstrução ou perfuração gastrointestinal (Patrignani et al., 2011).

Os eventos indesejados dos AINEs podem ser classificados em três grupos. Primeiramente, o grupo dos distúrbios gastrointestinais leves, como náuseas, dor, cólicas abdominais e azia. Esses podem se manifestar em 20-40% dos usuários de AINEs, no entanto, exibem uma relação fraca com o progresso de lesões endoscópicas ou ocorrências médicas. O segundo grupo relaciona-se com os sintomas gastrointestinais mais graves, provenientes de ferimentos na mucosa gastrointestinal e úlceras assintomáticas, que podem se regenerar naturalmente. O terceiro grupo apresenta úlceras sintomáticas, com ou sem sangramento, que em determinadas circunstâncias podem representar ameaça à vida. O último grupo

acontece em torno de 1% a 2% dos usuários de AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) e registra uma taxa de óbito de 10% (Pountos et al., 2011).

Os efeitos colaterais apresentados no trato gastrointestinal originam-se da obstrução da COX-1 na mucosa gastrointestinal e na decorrente inibição de prostaciclina e prostaglandinas no estômago. A intervenção terapêutica a longo prazo pode causar erosões e úlceras gástricas e duodenais. Aproximadamente 15% a 30% dos consumidores habituais de AINEs, têm uma ou mais úlceras quando avaliados regularmente, e 3% a 4% deles possuem sintomas gastrointestinais altos, como úlcera e complicações dela (Silva et al., 2019).

Estima-se que 10-60% dos usuários de AINEs apresentam sintomas dispépticos. De acordo com a Food and Drug Administration dos EUA aproximadamente 2-4% dos doentes que tomam AINEs convencionais durante um ano sofrem de úlceras sintomáticas ou de complicações ulcerosas potencialmente letais. O índice de prevalência de hemorragias gastrintestinais nos utilizadores de AINEs não seletivos varia entre 10-30% (Lazzaroni; Bianchi, 2004).

Dados epidemiológicos publicados mostraram que o risco de sangramento e perfuração gastrointestinal superior entre os usuários de AINEs é três a quatro vezes maior do que entre os não usuários (Buttgereit; Burmester; Simon, 2001).

Fármacos poupadores de COX-1 (seletivos para COX-2) evidenciam menor toxicidade gastrointestinal (Ong et al., 2007). De acordo com Wongrakpanich et al (2018) o envelhecimento pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal em até quatro vezes.

Nos Estados Unidos, determinou-se que aproximadamente um em cada 175 usuários de AINEs não convencionais será hospitalizado anualmente por danos gastrointestinais induzidos por anti-inflamatórios não esteroides (Lazzaroni; Bianchi, 2004).

Consoante Aminoshariae; Kulild; Donaldson (2016) o uso simultâneo de misoprostol, ou um inibidor da bomba de prótons, ou a substituição por um AINE específico para COX-2, reduziu significativamente o risco de desenvolver complicações gastrointestinais.

No estudo de Pountos et al (2011) consta que o uso combinado de análogos de prostaglandina e misoprostol reverte o efeito gastrotóxico dos AINEs, atenuando lesões assintomáticas em até 90%, assim como pode minimizar o sangramento por úlceras em 40%.

10. DANOS CARDIOVASCULARES

Os anti-inflamatórios não esteroides, seletivos ou não, estão relacionados a um aumento do risco de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Em decorrência da inibição da COX-2 nos rins e nos vasos sanguíneos ocorre a supressão dos níveis das prostaglandinas E2, resultando em retenção de sódio e vasoconstrição (Prozzi et al., 2018).

Alguns cientistas submeteram explicações sobre os efeitos colaterais cardiovasculares causados pelo uso de AINEs. Um deles, que foi constatado em estudos com animais, aponta que o uso de AINEs causa um desequilíbrio entre anticoagulantes (prostaciclina) e pró-coagulantes (tromboxana A2), o que pode levar a uma maior propensão à formação de trombos ou coágulos sanguíneos (Marsico; Paolillo; Filardi, 2017).

Em indivíduos hipertensos que fazem tratamento para hipertensão arterial observou-se que a utilização de AINEs causou um aumento de até 5-6mmHg na pressão arterial média. Esse acréscimo sofre oscilações consideráveis a depender da idade do paciente, do anti-hipertensivo administrado e do AINE utilizado. Sobretudo, em pacientes com pressão arterial normal também foi detectado uma pequena ampliação nos valores da pressão arterial (Prozzi et al., 2018).

Por mais que a terapia crônica com AINEs esteja claramente registrada como relacionada a um aumento do risco de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte vascular, a taxa absoluta de risco é pequena na população geral ou em pacientes com baixo risco cardiovascular. Entretanto, é considerável o risco de doença cardiovascular após tratamento com AINEs em pacientes com alto risco cardíaco ou doença cardiovascular pré-existente (Szeto et al., 2020).

Em estudo meta-analítico de dados, em nível individual, no ano de 2013, que englobou mais de 350.000 participantes de 757 ensaios clínicos randomizados diferentes, descobriu-se que os inibidores seletivos da COX-2 e o diclofenaco manifestaram um acréscimo no risco de eventos cardiovasculares em contraste com o placebo. Para pacientes com um nível inicial de risco cardiovascular elevado, a intensificação do risco de eventos vasculares graves - fatais ou não, com um inibidor da COX-2 em alta dose, diclofenaco ou ibuprofeno foi de 9, 10 e 12 eventos por pacientes, respectivamente. Em indivíduos com risco cardiovascular baixo em

tratamento com um inibidor da COX-2 em alta dose, diclofenaco ou ibuprofeno o aumento de risco de eventos cardiovasculares foi de 2 eventos por 1.000 pacientes. O naproxeno não evidenciou aumento no risco de eventos vasculares ou morte vascular (Schjerning; McGettigan; Gislason, 2020).

O aumento da pressão arterial ao longo do uso prolongado de AINEs tem sido apontado como fator para a ampliação de risco cardiovascular, em virtude de a hipertensão ser uma variável de risco bem conhecida para doenças cardiovasculares, não obstante possa estar vinculado tanto ao acidente vascular cerebral hemorrágico quanto aos eventos trombóticos. Esse perigo estaria fundamentalmente ligado à exposição prolongada a essa classe medicamentosa, ressaltando que o aumento da PA com AINEs é dependente da dose e da duração (Salvo et al., 2014).

Para pacientes com trajetória de evento vascular isquêmico para os quais a terapia crônica com anti-inflamatórios não esteroides é imprescindível, o naproxeno é a alternativa mais aconselhável (Szeto et al., 2020).

11. DANOS RENAIIS

A diminuição da síntese de prostaglandinas mantém uma ligação direta com os efeitos colaterais provocados por AINEs na função renal. As prostaglandinas atuam na reabsorção tubular de sódio e água, bem como contribuem para a preservação do fluxo renal sanguíneo e filtração glomerular, uma vez que são moduladores fisiológicos fundamentais do tônus vascular e equilíbrio hídrico dos rins (Orbem, 2011).

Dado que tanto a ciclo-oxigenase-1 (COX-1) quanto a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) se encontram presentes nos rins, todas as categorias de agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem, em variados graus, propiciar injúria a este órgão. Pacientes com a função renal em estado normal são menos afetados pelos anti-inflamatórios seletivos. Em pacientes com anomalias renais anteriores, a gravidade do quadro é diretamente proporcional ao tempo de terapia medicamentosa (Melgaço et al., 2010).

Os distúrbios renais provocados pelos AINES são passíveis de reversão com a suspensão da terapêutica com esses fármacos. No entanto, em indivíduos com distúrbio renal existente previamente ou em pacientes idosos, diante de circunstâncias desfavoráveis, essas substâncias podem desencadear disfunção renal aguda e necrose papilar renal (Orbem, 2011).

Os AINEs induzem um efeito vasoconstritor reversível, por isso o tratamento com esse grupo farmacológico raramente causa falência renal aguda. No entanto, se esse efeito persistir por um período prolongado, pode resultar em desenvolvimento de necrose tubular aguda (Lima et al., 2020).

De acordo com Ejaz; Bhojani; Joshi (2004), a incidência de insuficiência renal aguda (IRA) associada aos anti-inflamatórios não esteroides representa 15,5% de todos os casos de IRA induzida por medicamentos. Cerca de 25% dos pacientes utilizadores de AINEs são acometidos com retenção de sódio. É tipicamente benigna a retenção hídrica provocada pelos AINEs, visto que com a descontinuação do tratamento torna-se reversível (Melgaço et al., 2010).

Os AINEs afetam o equilíbrio de fluidos e eletrólitos ao impedir os efeitos da excreção de sódio e água realizados pelas prostaglandinas, resultando em aumento da retenção de sódio e água. Essa retenção pode promover a formação de edema, agravando a insuficiência cardíaca (ICC) e a hipertensão (Baker; Perazella, 2020).

Acredita-se que principalmente doses mais altas de AINEs tenham um efeito substancial na ocorrência de lesão renal aguda, especialmente em pessoas mais idosas. O estudo realizado por Griffin et al. (2000) documentou um aumento no risco de lesão renal aguda em pacientes que receberam doses de ibuprofeno superiores a 1200 mg por dia (Drożdżal et al., 2021).

Em estudo recente do tipo metanálise de ensaios clínicos controlados por placebo, identificou-se um acréscimo de 70% no risco de ICC e edema com a utilização de inibidores seletivos da COX-2 comparativamente com placebo, mesmo desconsiderando medicamentos de alto risco, como o rofecoxib (Baker; Perazella, 2020).

Em termos gerais, é importante ser prudente ao prescrever anti-inflamatórios não esteroides a pacientes suscetíveis a complicações renais, tanto AINEs não seletivos quanto um inibidor seletivo da COX-2. Deve ser realizado um monitoramento criterioso e frequente nesses pacientes (Loza, 2011).

12. DANOS HEPÁTICOS

Danos hepáticos associados ao uso de AINEs são atípicos. Com base em estudos epidemiológicos, a incidência de lesão hepática aguda causada por AINEs varia de 1 a 9 casos por 100.000 usuários. Entretanto, esse risco pode elevar com o uso concomitante de outros medicamentos hepatotóxicos (Sanchez-Matienzo et al., 2006).

Uma pesquisa sistemática que contemplou 132 estudos revelou que a necessidade de cessar o uso de AINEs devido a efeitos adversos hepáticos não teve um aumento significativo em relação ao grupo que recebeu placebo, com exceção do diclofenaco. O potencial de lesão hepática tóxica é expressivamente maior com o diclofenaco em contraste com outros AINEs. (Lanas et al., 2014) No entanto, em alguns países a nimesulida é suspensa do mercado devido à elevada ocorrência de hepatotoxicidade (Donati et al., 2016).

A maioria dos casos de lesão hepática induzida por AINEs ocorre por uma resposta individual do paciente, por características genéticas ou metabólicas específicas e não devido a uma ação de toxicidade direta do medicamento (Lewis, 1998).

TABELA 2 – Principais efeitos adversos e fatores de risco com o uso de AINEs.

EFEITOS ADVERSOS	FATORES DE RISCO
Gastrointestinal	Histórico de úlcera péptica ou gastroduodenal complicada; Histórico de úlcera péptica ou gastroduodenal não complicada; Idade superior a 65 anos; Uso concomitante de mais de um AINE; Tratamento com doses elevadas de AINE; Tratamento prolongado com AINE.
Cardiovascular	Registro prévio de eventos cardiovasculares; Diabetes mellitus; Tabagismo; Hipertensão; Dislipidemia/Hipercolesterolemia.
Renal	Insuficiência renal; Diabetes mellitus; Depleção de volume; Idade acima de 60 anos; Uso concomitante de diuréticos; Cirrose hepática.
Hepático	Cirrose hepática; Alcoolismo; Uso concomitante de drogas hepatotóxicas.

Adaptado de Loza, 2011.

13. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A interação medicamentosa define-se como um fenômeno que se manifesta quando ocorre a alteração dos efeitos ou da farmacocinética de um fármaco devido a administração prévia ou a coadministração de outro fármaco. Quando é gerado um efeito terapêutico ou uma supressão da toxicidade, a interação medicamentosa é dita como benéfica. Porém, pode ocorrer o desenvolvimento de reações adversas ou

a diminuição do efeito terapêutico de um ou de ambos os fármacos, tornando a interação prejudicial (Balén et al., 2017).

O uso de anti-inflamatórios não esteroides vinculados ao uso de varfarina pode apresentar interação farmacológica. Essa interação faz com que o efeito da varfarina seja intensificado, podendo aumentar o risco hemorrágico em até 5-8 vezes nos pacientes. Dessa forma, é preciso prudência na associação desses medicamentos para que seja possível assegurar a segurança do paciente (Schallemberger et al., 2014).

Os AINEs podem ter impacto nas terapias com anticonvulsivantes, uma vez que interagem ao deslocar os anticonvulsivantes de seus sítios de ligação às proteínas, propiciando um aumento na concentração de fármaco e, conseqüentemente, no potencial de toxicidade anticonvulsivante (Bacalhau, 2017).

Há registros de interações medicamentosas com o uso de AINEs e lítio. Identificou-se que tanto os anti-inflamatórios seletivos quanto os não seletivos levam a uma redução na eliminação de lítio e elevam suas concentrações no sangue. Isso ocorre devido à inibição da produção de prostaglandinas nos rins e a alteração do fluxo sanguíneo dentro do órgão (Ioris; Bacchi, 2019).

Em pacientes com hipertensão arterial foram relatadas interações com o uso de AINEs e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs). Os AINEs, ao bloquear a COX e inibir a produção de prostaglandinas, podem antagonizar os efeitos benéficos de vasodilatação dos IECAs, levando a uma redução no débito cardíaco e ao agravamento da insuficiência cardíaca. Ademais, a utilização conjunta dessas classes medicamentosas pode atenuar as conseqüências positivas da prostaglandina E2 nos rins, como a excreção de sódio, resultando em retenção hídrica (Fournier et al., 2014).

O uso simultâneo de digoxina e AINEs pode resultar na redução da eliminação renal da digoxina, levando ao aumento da concentração plasmática do medicamento e ao agravamento do risco de intoxicação. Por ser possível desencadear uma intoxicação digitalica, é adequado que seja reduzida a dose do glicosídeo cardiotônico para manter a estabilidade da função renal (Bibiana; Floriano; Borges, 2019).

O uso conjunto de ginkgo biloba e de anti-inflamatórios não esteroides, aumenta o risco de sangramento, devido ao fato de ambos poderem inibir a agregação plaquetária (Ahmad et al., 2021).

14.RECOMENDAÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DE AINEs

Em mulheres grávidas, a utilização de AINEs não é recomendada. Caso seu uso seja absolutamente necessário, o ácido acetilsalicílico em doses baixas é considerado a opção mais segura, uma vez que não está associado a efeitos teratogênicos em seres humanos. Deve ser interrompido antes do previsto para o parto, a fim de evitar complicações como trabalho de parto prolongado, aumento da hemorragia pós-parto e fechamento prematuro do ducto arterioso intrauterino (Brasil, 2012).

Em pacientes com alto risco de eventos gastrointestinais, recomenda-se o uso simultâneo de inibidores da bomba de prótons ou misoprostol para prevenir úlceras induzidas pelos AINEs (Kim et al., 2019).

Em pacientes sob terapia medicamentosa concomitante de AINEs com IECAs ou antagonistas dos receptores da angiotensina é apresentado um maior risco de comprometimento da função renal, pois cada uma das classes medicamentosas citadas colabora com a supressão da pressão de filtração glomerular. Desta forma, é aconselhável evitar o uso de AINEs, abrangendo os inibidores seletivos da COX-2 em pacientes com doença renal crônica. Nessa condição, a terapêutica medicamentosa com outros fármacos como paracetamol, tramadol ou analgésicos narcóticos é mais segura e eficaz (Vieira et al., 2019).

Indivíduos com cirrose frequentemente apresentam alterações na coagulação, e os AINEs aumentam o risco de sangramento, uma vez que também inibem a função plaquetária. Além disso, esses medicamentos diminuem o fluxo sanguíneo renal mediado pelas prostaglandinas, o que aumenta o risco de insuficiência renal em pessoas com cirrose (Risser, 2009).

Em relação às crianças, o uso de AINEs é restrito, devido ao receio de desencadear a síndrome de Reye. É fundamental evitar o uso de AINEs, especialmente os coxibes, em pacientes com insuficiência cardíaca grave e cardiopatia isquêmica, devido ao risco de induzir infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (Brasil, 2012).

A administração de doses elevadas de AINEs é uma advertência para a população, pelo fato de que essa prática pode resultar na ocorrência de efeitos anticolinérgicos, tais como delírios e alucinações (CEATENF/UFC, 2014).

TABELA 3 – Recomendações sobre o uso de AINEs em pacientes com risco gastrointestinal, cardiovascular e hepático.

RECOMENDAÇÕES SOBRE O USO DE AINEs EM PACIENTES COM RISCO	
RISCO GASTROINTESTINAL	Em pacientes com alto risco gastrointestinal, deve-se evitar, na medida do possível, o uso de AINEs tradicionais, e caso seja necessário utilizá-los, recomenda-se o uso de um COXIB + IBP; Em pacientes com risco gastrointestinal moderado, podem ser usados COXIBs isoladamente ou AINEs tradicionais + IBP com igual segurança; Em pacientes com baixo risco gastrointestinal, os IBPs devem ser usados no caso de apresentarem dispepsia associada a AINEs tradicionais.
RISCO CARDIOVASCULAR	Em pacientes com alto risco cardiovascular, o uso de AINEs deve ser evitado. Em casos singulares, eles podem ser usados por um período limitado e na menor dose possível; Em pacientes com risco cardiovascular intermediário, AINEs podem ser usados em doses baixas pelo menor tempo possível; Em pacientes com baixo risco cardiovascular, as recomendações gerais para o uso de AINEs devem ser seguidas.
RISCO HEPÁTICO	Em pacientes com doença hepática, os AINEs devem ser usados na menor dose necessária pelo menor tempo possível, com monitoramento dos níveis de transaminases.

Adaptado de Loza, 2011.

15.USO IRRACIONAL DE AINEs E O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA PROMOÇÃO DO USO RACIONAL

Os medicamentos isentos de prescrição médica são produtos farmacêuticos disponíveis em farmácias e drogarias que podem ser adquiridos sem a necessidade da apresentação ou retenção de receita médica. Esses fármacos exercem um papel significativo na promoção do uso indiscriminado dos AINEs, devido à sua ampla acessibilidade. A falta de informações adequadas sobre esses medicamentos também contribui para seu uso inadequado, já que muitos usuários desconhecem os efeitos adversos e as possíveis interações medicamentosas associadas a eles (Da Paz; Ralph, 2020).

O uso sem responsabilidade de MIPs acarreta impactos prejudiciais ao organismo, tais como eventos adversos, risco de dependência severa, manifestações alérgicas e intoxicações, de igual modo pode dificultar o diagnóstico preciso e gerar custos ao sistema de saúde (Junior; Abreu, 2021).

A seleção de um AINE deve ser pautada na segurança do paciente, por isso necessita-se de um processo de seleção cauteloso, com base na qualidade, eficácia e segurança do AINE. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que uma parcela significativa dos medicamentos é prescrita, vendida e dispensada inadequadamente (Setién, 2007).

Embora os AINEs apresentem diversos efeitos benéficos, grande parte dos usuários não tem conhecimento sobre os riscos e reações adversas geradas pela utilização desse grupo medicamentoso (Guedes; Carvalho; De Andrade, 2023).

A dificuldade no acesso aos recursos de saúde é um desafio significativo, e quando somada à influência das propagandas de medicamentos de venda livre e à cultura da farmácia caseira, contribui para o aumento da prática de automedicação, representando um desafio para a saúde pública (Ferreira; Terra Júnior, 2018).

O farmacêutico desempenha um papel crucial na orientação aos pacientes sobre o uso racional de medicamentos. É o profissional designado para esclarecer dúvidas sobre a posologia, forma de administração e os danos causados na saúde da população pelo uso inadequado, assim, assegurando o bem-estar dos utilizadores (Maciel et al., 2022).

A atenção farmacêutica é uma estratégia que deve ser adotada pelo profissional farmacêutico, uma vez que essa prática tem por objetivo proteger o paciente do uso irracional de medicamentos, buscando evitar o comprometimento de sua saúde bem como prevenindo a sobrecarga nos serviços públicos de saúde e os custos associados às hospitalizações resultantes do uso inadequado da terapia medicamentosa (Junior; Abreu, 2021).

A fim de que o tratamento farmacoterapêutico alcance os resultados almejados, é primordial que o fármaco seja utilizado para a situação médica adequada, para isso, deve-se ser prescrito na forma farmacêutica idônea, bem como nas doses e período de duração apropriados e que a conduta terapêutica seja seguida pelo paciente (Rocha, 2014).

Cada paciente deve receber orientação individual, de modo que as recomendações sejam adaptadas às suas necessidades específicas, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida da população. Deste modo, por meio da atenção farmacêutica, o farmacêutico colabora para a realização dos resultados terapêuticos desejados (Leal, 2022).

16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constatou-se que o uso irracional de anti-inflamatórios não esteroides não é um problema presente somente no Brasil, mas trata-se de um desafio global, que afeta a saúde pública em todo o mundo.

Ao longo do estudo foi possível observar que grande parte dos usuários desconhece os efeitos adversos e interações medicamentosas associadas ao uso inadequado desse grupo medicamentoso. Isso pode ser atribuído a diversos fatores, principalmente a ampla publicidade utilizada na venda desses medicamentos, dado que alguns são de venda livre e podem ser adquiridos sem prescrição médica, promovendo a possibilidade da utilização indevida por meio da automedicação, bem como a falta de alerta na embalagem dos medicamentos informando os possíveis efeitos adversos e a ausência de orientação sobre esses fármacos em drogarias e farmácias.

Diante disso, o farmacêutico como um profissional da área da saúde, desempenha um papel fundamental na reversão do uso inadequado de AINEs na população, principalmente por ser o representante da saúde mais próximo do paciente no momento da aquisição do medicamento.

REFERÊNCIAS

ABUALHASAN, Murad et al. Synthesis and formulation of ibuprofen pro-drugs for enhanced transdermal absorption. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 2, p. 352-4, 2015.

AHMAD, Rizwan et al. O suplemento dietético de Ginkgo biloba: uma revisão exhaustiva de suas possíveis interações com base em evidências clínicas e pré-clínicas. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 6, pág. 558-574, 2021.

AMINOSHARIAE, Anita; KULILD, James C.; DONALDSON, Marcos. Uso a curto prazo de antiinflamatórios não esteróides e efeitos adversos: uma revisão sistemática atualizada. **The Journal of the American Dental Association**, v. 2, pág. 98-110, 2016.

AQUINO, Daniela Silva de. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade?. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 733-736, 2008.

ARAUJO, Leila Fernandes et al. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 85, p. 222-229, 2005.

BACALHAU, José Diogo Dutra. **Anti-inflamatórios não esteróides no controle da dor do doente idoso**. 2017. Dissertação de Mestrado.

BAKER, Megan; PERAZELLA, Mark A. NSAIDs in CKD: are they safe?. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, n. 4, p. 546-557, 2020.

BALBINO, C. A. Antiinflamatórios: uma compreensão total. **Revista Pharmacia Brasileira**, v. 81, p. 30-44, 2011.

BALEN, Eloise et al. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 66, p. 172-177, 2017.

BANDEIRA, Vanessa Adelina Casali; DAL PAI, Camila Tais; DE OLIVEIRA, Karla Renata. Uso de anti-inflamatórios não esteroides por idosos atendidos em uma Unidade de Estratégia de Saúde da Família do município de Ijuí (RS). **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 10, n. 2, 2013.

BATLOUNI, Michel. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 94, n. 4, p. 556-563, abr. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2010000400019>.

BESSONE, Fernando. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage?. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 16, n. 45, p. 5651, 2010. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i45.5651>.

BIBIANA, Bruna Gomes; FLORIANO, Silviane Rodrigues; BORGES, Marília Schutz. Avaliação das interações medicamentosas em prontuários de pacientes de uma unidade básica de saúde. **Journal of applied pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 10, p. 9-27, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília, 2012. 154 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf

BRASILEIRA, Revista da Associação Médica. Automedicação. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l], v. 47, p. 269-270, 2001.

BRITO, Júlio César Moreira et al. Uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a COVID-19 (SARS-CoV-2): Um problema emergente. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 37-53, 2020.

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C.. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre - Rs: Amgh, 2018.

BUTTGEREIT, Frank; BURMESTER, Gerd R.; SIMON, Lee S. Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2-specific inhibitors. **The American journal of medicine**, v. 110, n. 3, p. 13-19, 2001.

CARVALHO, Clodevan Silva; CARVALHO, Alana Soares; PORTELA, Fernanda Santos. Uso Indiscriminado e Irracional de Antinflamatórios não Esteroidais (Aines) por Pacientes Idosos em uma Rede de Farmácias do Sudoeste da Bahia. **Id On Line Revista de Psicologia**, [S.L.], v. 12, n. 40, p. 1051-1064, 30 maio 2018. Lepidus Tecnologia. <http://dx.doi.org/10.14295/idonline.v12i40.1177>.

CARVALHO, Wilson Andrade; CARVALHO, Rosemary Duarte Sales; RIOS-SANTOS, Fabrício. Specific cyclooxygenase-2 inhibitor analgesics: therapeutic advances. **Revista brasileira de anesthesiologia**, v. 54, p. 448-464, 2004.

CASTEL-BRANCO, M. M. et al. As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 19-27, 2013.

CEATENF, Centro de Estudos em Atenção Farmacêutica Universidade Federal do. **Anti-inflamatórios não-esteroidais: cuidados na sua utilização**. 24. ed. Ceará: Ceatenf, 2014. 1 p.

CLARIÀ, Joan. Cyclooxygenase-2 Biology. **Current Pharmaceutical Design**, [S.L.], v. 9, n. 27, p. 2177-2190, 1 out. 2003. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612033454054>.

COLLEY, C; JUNIOR, O; KAYSER, M. Uso Indiscriminado dos Anti-inflamatório Não Esteroidais (AINEs) nos municípios de Lages e Timbó no estado de Santa Catarina. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 6, n. 11, p. 951–952, 2018.

DA PAZ, Andréa Souza; RALPH, Ana Carolina Lima. O papel da atenção farmacêutica no uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). **Revista Expressão Da Estácio**, v. 3, n. 1, p. 85-92, 2020.

DA SILVA, Jerusa Marques; MENDONÇA, Patrícia Pereira; PARTATA, Anette Kelsei. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Rev Cient ITPAC [Internet]**, v. 7, n. 4, p. 5-12, 2014.

DANTAS, Kácia Delane Oliveira. **PERFIL DE VENDAS DE MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATÓRIOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS NO MUNICÍPIO DE CAICÓ-RN**. 2019. 62 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité - Pb, 2019.

DE ANDRADE AOYAMA, Elisângela; DELMÃO, Fabricio Mendes. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) mais vendidos em farmácias comunitárias: Revisão de literatura. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, 2021.

DE LIMA, Roselaine Moura; DUARTE, Kamila Pinto. Anti-inflamatório não Esteróides (AINEs) e automedicação. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e13211527872-e13211527872, 2022.

DEPARTAMENTO DE COMUNICAÇÃO CRF-SP (São Paulo). **Pesquisa aponta que 77% dos brasileiros têm o hábito de se automedicar**. 2019. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/noticias/10535-pesquisa-aponta-que-77-dos-brasileiros-t%C3%AAm-o-h%C3%A1bito-de-se-automedicar.html>. Acesso em: 28 ago. 2023.

DONATI, Monia et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case–control study in Italy. **British journal of clinical pharmacology**, v. 82, n. 1, p. 238-248, 2016.

DR. J SYLVESTER. **ANTI-INFLAMATORIOS NÃO ESTEROIDAI**S. ANAESTHESIA TUTORIAL OF WEEK, 18 de Junho 2019.

DROŽDŽAL, Sylwester et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. **Pharmacology research & perspectives**, v. 9, n. 4, p. e00817, 2021.

EJAZ, P.; BHOJANI, K.; JOSHI, V. R. NSAIDs and kidney. **Japi**, v. 52, n. 632-640, p. 371, 2004.

ELY, Luísa Scheer et al. Uso de anti-inflamatórios e analgésicos por uma população de idosos atendida na Estratégia Saúde da Família. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, p. 475-485, 2015.

ETIENNE, Rachele; VIEGAS, Flávia Pereira Dias; VIEGAS JR, Claudio. Aspectos fisiopatológicos da inflamação e o planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada. **Revista Virtual de Química**, v. 13, n. 1, 2021.

FERREIRA, Rogério Lobo; TERRA JÚNIOR, André Tomaz. Estudo sobre a automedicação, o uso irracional de medicamentos e o papel do farmacêutico na sua prevenção. 2018.

FOPPA, Aline Aparecida; BEVILACQUA, Gabriela; PINTO, Luciano Henrique; BLATT, Carine Raquel. Atenção farmacêutica no contexto da estratégia de saúde da família. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 727-737, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322008000400020>.

FOURNIER, Jean-Pascal et al. Interações medicamentosas entre medicamentos anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não esteróides: um estudo descritivo utilizando a base de dados francesa de Farmacovigilância. **Farmacologia fundamental e clínica**, v. 28, n. 2, pág. 230-235, 2014.

GELLER, Mauro et al. Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas. **Rev Bras Clin Med**, v. 10, n. 1, p. 29-38, 2012.

GOES, Enock José A. et al. VALIDAÇÃO DE MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO DE ANÁLISE PARA A QUANTIFICAÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS: UMA PROPOSTA DE AULA EXPERIMENTAL PARA ANÁLISE INSTRUMENTAL. **Química Nova**, v. 42, p. 99-104, 2019.

GOLAN, David et al. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. In: **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2009. p. xxiv, 952-xxiv, 952.

GONG, Li et al. Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Pharmacogenetics and genomics**, v. 22, n. 4, p. 310, 2012.

GUEDES, Priscila Rodrigues Antonio; CARVALHO, Fabiano Lacerda; DE ANDRADE, Leonardo Guimarães. ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA AUTOMEDICAÇÃO EM IDOSOS QUANTO AO USO IRRACIONAL DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 5, p. 3699-3714, 2023.

HILÁRIO, Maria Odete Esteves; TERRERI, Maria Teresa; LEN, Cláudio Arnaldo. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 82, n. 8, p. 206-212, 6 nov. 2006. *Jornal de Pediatria*. <http://dx.doi.org/10.2223/jped.1560>.

IORIS, Lisiane Marcelli Dalmédico; BACCHI, André Demambre. Interações medicamentosas de interesse em odontologia. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, v. 24, n. 1, p. 148-154, 2019.

JONES, Roger. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. **The American journal of medicine**, v. 110, n. 1, p. S4-S7, 2001.

JUNIOR, Eduardo Martins Cordeiro; ABREU, Thiago. Atuação do profissional farmacêutico na automedicação. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p. 216-229, 2021.

KARYNA, Hellayne Karyna Oliveira Sousa Duarte; DA SILVA ALMEIDA, Franciyellen Almeida; JORGE, Ronney Jorge de Souza Raimundo. Estudo sobre automedicação no uso de anti-inflamatórios não Esteróides na cidade de Valparaíso de Goiás. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 9, n. 5, p. 142-153, 2016.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica-13**. McGraw Hill Brasil, 2017.

KHALIL, Nasr Y.; ALDOSARI, Khalid F. Meloxicam. In: **Profiles of drug substances, excipients and related methodology**. Academic Press, 2020. p. 159-197.

KIM, Tae Jun et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 11696, 2019.

KRASSELT, Marco; BAERWALD, Christoph. Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 20, n. 14, p. 1689-1702, 2019.

LANAS, Angel et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). **Reumatología clínica**, v. 10, n. 2, p. 68-84, 2014.

LAZZARONI, M.; BIANCHI PORRO, G. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 20, p. 48-58, 2004.

LEAL, Guilherme Augusto Silva. **O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES): o papel do farmacêutico nessa situação**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

LEWIS, James H. NSAID-induced hepatotoxicity. **Clinics in liver disease**, v. 2, n. 3, p. 543-561, 1998.

LIMA, Alana Silva; DE OLIVEIRA ALVIM, Haline Gerica. Revisão sobre Antiinflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. Esp, p. 169-174, 2018.

LIMA, Clara Paiva et al. Avaliação farmacêutica dos riscos do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Unisanta Health Science**, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2020.

LIMA, Tiago Aparecido Maschio de et al. Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, p. 533-544, 2016.

LOZA, Estibaliz. AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. **Inf Ter Sist Nac Salud**, v. 35, n. 3, p. 88-95, 2011.

MACIEL, Luana Silva et al. AUTOMEDICAÇÃO POR ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS (AINES). **REVISTA CIENTÍFICA FAMAP**, v. 3, n. 03, 2022.

MARQUES, Adrian Araújo et al. Impactos do uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) na saúde cardiovascular: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 11, p. e11189-e11189, 2022.

MARSICO, Fabio; PAOLILLO, Stefania; FILARDI, Pasquale P. NSAIDs and cardiovascular risk. **Journal of cardiovascular medicine**, v. 18, p. e40-e43, 2017.

MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, Euclides; GARRIDO-ACOSTA, Osvaldo. Farmacocinética: antiulcerosos y antiinflamatorios. **Revista del Hospital Juárez de México**, v. 80, n. 1, p. 41-53, 2013.

MAZZARINO, L.; KNORST, M. T. Desenvolvimento e caracterização farmacotécnica de formas farmacêuticas semi-sólidas contendo Nimesulida. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. vol. 26, no. 3, 2007.

MELGAÇO, Sarah Suyanne Carvalho et al. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 4, p. 382-390, 2010.

MINGHETTI, Luisa. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Inflammatory and Degenerative Brain Diseases. **Journal Of Neuropathology & Experimental Neurology**, [S.L.], v. 63, n. 9, p. 901-910, set. 2004. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1093/jnen/63.9.901>.

MOSTAFA, Gamal AE; AL-DOSSERI, Abdullah S.; AL-BADR, Abdullah A. Piroxicam. In: **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**. Academic Press, 2020. p. 199-474.

MÜLLER, Claudia Regina et al. Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas. **Química Nova**, v. 27, p. 555-560, 2004.

OGLIARI, Fernanda. **Automedicação e o papel do farmacêutico: autocuidado ou danos à saúde?**. 2004. Tese de Doutorado. Tese de graduação, Universidade Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul.

OLIVEIRA, Marialice de. **ESTUDO DO PERFIL DE PRESCRIÇÃO DO IBUPROFENO NA FARMÁCIA ESCOLA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO**. 2019. 63 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019.

ONG, C. K. S. et al. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clinical medicine & research**, v. 5, n. 1, p. 19-34, 2007.

ORBEM, Celso Douglas. Efeitos dos AINES sobre as funções renais, gastrintestinais e cardiovasculares. 2011.

PATRIGNANI, Paola et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 4, n. 5, p. 605-621, 2011.

PEDROSO, Caroline Ribeiro; BATISTA, Francislene Lavor. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Saúde & ciência em ação**, v. 3, n. 1, p. 48-69, 2017.

PEREIRA, Beatriz Freitas et al. Efeitos adversos associados ao uso excessivo de Diclofenaco: revisão sistemática: Adverse effects associated with overuse of diclofenac: a systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 6, p. 24937-24951, 2022.

POUNTOS, Ippokratis et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects. **International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research**, p. 19-27, 2011.

PROZZI, Guillermo R. et al. Riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 78, n. 5, p. 349-355, 2018.

RIBAS, Daniele Adriane et al. Desenvolvimento de nanocápsulas contendo cetoprofeno e avaliação in vitro da citotoxicidade. 2013.

RISSE, Amanda et al. NSAID prescribing precautions. **American family physician**, v. 80, n. 12, p. 1371-1378, 2009.

ROCHA, Ana Leda Ribeiro da. **USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS**. 2014. 50 f. Monografia (Especialização) - Curso de Pós-graduação Lato Sensu - Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2014.

ROSA, Bruno Lima da. **USO DE AINES ASSOCIADOS À ANTILEUCOTRIENOS EM PACIENTES ASMÁTICOS**. 2016. 32 f. Monografia (Especialização) - Curso de Tecnologia Industrial Farmacêutica, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, 2016.

SALVO, Francesco et al. Cardiovascular events associated with the long-term use of NSAIDs: a review of randomized controlled trials and observational studies. **Expert opinion on drug safety**, v. 13, n. 5, p. 573-585, 2014.

SANCHEZ-MATIENZO, David et al. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. **Clinical Therapeutics**, v. 28, n. 8, p. 1123-1132, 2006.

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

SANTOS, Carolina Ferreira dos; MARCHIONI, Gabriela Gomes. O uso dos inibidores seletivos da cicloxigenase-2 na medicina veterinária: revisão de literatura. **Nosso Clín.**, p. 26-34, 2019.

SCHALLEMBERGER, Janaína Barden et al. Interação medicamentosa entre os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e a varfarina: uma revisão. **Salão do Conhecimento**, 2014.

SCHALLEMBERGER, Janaína Barden; PLETSCHE, Marilei Uecker. Riscos do uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). **Salão do Conhecimento**, 2014.

SCHJERNING, Anne-Marie; MCGETTIGAN, Patricia; GISLASON, Gunnar. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 9, p. 574-584, 2020.

SETIÉN, Juan Manuel Prieto. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).¿ Dónde estamos y hacia donde nos dirigimos?(Primera parte). **Científica dental: Revista científica de formación continuada**, v. 4, n. 3, p. 29-38, 2007.

SILVA AGREDO, Javier; GIRALDO AGUIRRE, Ana Liliana; TORRES PALMA, Ricardo Antonio. Degradación sonquímica de naproxeno modelo para el tratamiento de aguas que contienen productos farmacéuticos. 2013.

SILVA, Mairon Mota et al. O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 2, 2019.

SILVA, Regina Lengruber da; VOLPATO, Nadia Maria. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, p. 163-172, 2002.

SOUZA JUNIOR, José Airton de. **Ácido acetilsalicílico em acidentes hemorrágico gástrico**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

SZETO, Cheuk-Chun et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. **Gut**, v. 69, n. 4, p. 617-629, 2020.

TAVARES, Tânia Isabel Almeida. **Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2**. 2012. 61 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2012.

VIEIRA, Miguel Bigotte et al. Prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs to patients with diabetes mellitus in Portugal. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 2, p. 119-125, 2019.

VILARDI, Taisa Maria Rodrigues. **Anti-inflamatórios não esteroidais e sua interferência na movimentação dentária induzida em ratos**. 2011. 119 f. Monografia (Especialização) - Curso de Odontologia, Universidade de São Paulo (Usp), Bauru, 2011.

VILARINO, Jorge F. et al. Perfil da automedicação em município do Sul do Brasil. **Revista de saúde pública**, v. 32, p. 43-49, 1998.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. **Farmacologia Ilustrada-6ª Edição**. Artmed Editora, 2016.

WONGRAKPANICH, Supakanya et al. Uma revisão abrangente do uso de antiinflamatórios não esteróides em idosos. **Envelhecimento e doença**, v. 9, n. 1, pág. 143, 2018.

YANG, Man et al. Network meta-analysis comparing relatively selective COX-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. **Medicine**, v. 94, n. 40, 2015.