

FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIAS: uma revisão de literatura

NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: A LITERATURE REVIEW

FONTES, Lívia Beatriz Almeida ^a;
NASCIMENTO, Tatiane Celeiro ^b;
FERRARI, Giovana Arrighi ^b;
ALMEIDA, Ana Clara Aguilar ^b;
PIVA, Laila Cristina Fernandes ^b



libafontes@yahoo.com.br

^a Docente Medicina UNIFAGOC

^b Discente Medicina UNIFAGOC

RESUMO

Introdução: Atualmente os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são os mais utilizados e administrados nas diferentes situações e especialidades da medicina. e isso se deve às suas propriedades, que lhes proporciona ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética. A partir do seu protótipo ácido acetilsalicílico (AAS) e seus efeitos colaterais, foram realizadas novas pesquisas para o desenvolvimento de AINES que tenham redução de toxicidade e melhor eficácia, sendo no momento comercializados mais de 50 tipos diferentes no mundo.

Objetivo: O presente estudo visa a revisão de literatura da fisiopatologia da inflamação e, além disso, do mecanismo de ação, farmacocinética e efeitos adversos dos AINES, a fim de avaliação da melhor utilização desses fármacos. **Metodologia:** A revisão foi realizada no período de junho de 2018 a julho de 2020, a fim de subsidiar o entendimento da ação dos AINES. **Resultados:** Foram obtidas as informações necessárias de fisiopatologia da inflamação e ação dos AINES para melhor entendimento e avaliação da sua utilização. **Conclusão:** Os AINES são medicamentos de escolha eficaz no tratamento dos sinais da inflamação e consequente melhora da qualidade de vida dos pacientes, entretanto deve-se atentar aos efeitos adversos causados e, por isso, devem ser administrados com segurança. A escolha do AINE deve ser de acordo com a avaliação do paciente de forma individual, pois depende de alguns fatores, como a presença ou ausência de comorbidades e o uso de outros medicamentos concomitantemente.

Palavras-chave: Inflamação. Anti-inflamatórios. AINES.

ABSTRACT

Introduction: Currently non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most used and administered in different situations and specialties of medicine. and this is due to their properties, which provides them with anti-inflammatory, analgesic and antipyretic action. From its prototype acetylsalicylic acid (ASA) and its side effects, new research has been carried out for the development of NSAIDs that have reduced toxicity and better efficacy, being currently marketed more than 50 different types in the world. **Objective:** The present study aims to review the literature on the pathophysiology of inflammation and, in addition, the mechanism of action, pharmacokinetics and adverse effects of NSAIDs, in order to evaluate the best use of these drugs. **Methodology:** The review was carried out from June 2018 to July 2020, in order to subsidize the understanding of the action of NSAIDs. **Results:** The necessary information on the pathophysiology of inflammation and the action of NSAIDs was obtained for a better understanding and evaluation of their use. **Conclusion:** NSAIDs are effective drugs of choice in the treatment of signs of inflammation and consequent improvement in the quality of life of patients, however, attention must be paid to the adverse effects caused and, therefore, they must be administered safely. The choice of NSAID should be according to the patient's individual assessment, as it depends on some factors, such as the presence or absence of comorbidities and the use of other medications concomitantly.

Keywords: Inflammation. Anti-inflammatory. NSAIDs.

INTRODUÇÃO

As doenças abordadas na clínica médica apresentam, em sua maioria, o processo inflamatório; dessa forma, os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são empregados nas diferentes especialidades da medicina e por isso são os mais prescritos atualmente¹. Sua importância está em apresentar não somente propriedade anti-inflamatória, mas também combinadamente ações analgésicas e antipiréticas².

Os AINEs estão presentes no mercado desde 1899 com o protótipo ácido acetilsalicílico (AAS)³, mas os efeitos adversos fomentaram novas pesquisas na tentativa de reduzir sua toxicidade e aumentar sua eficácia⁴. Sendo assim, atualmente são comercializados mais de 50 exemplos diferentes de AINEs no mundo¹, e os mais importantes estão dispostos na Figura 1.

Figura 1: Anti-inflamatórios não esteroidais mais importantes separados pela classe de seus derivados

SALICILATOS <ul style="list-style-type: none">•Ácido acetilsalicílico•Sais de salicilatos•Diflunisil	ÁCIDO ACÉTICO <ul style="list-style-type: none">•Indometacina•Sulindaco•Tolmetina	ÁCIDO PROPIÔNICO <ul style="list-style-type: none">•Ibuprofeno•Fenoprofeno•Flurbiprofeno•Cetoprofeno•Naproxeno•Oxaprozina	OXICANS <ul style="list-style-type: none">•Piroxican•Meloxican
FENAMATOS <ul style="list-style-type: none">•Ácido mefânico•Ácido meclofenâmico	ÁCIDO FENILACÉTICO <ul style="list-style-type: none">•Diclofenacos de sódio•Diclofenacos potássico	INIBIDORES DA COX-2 <ul style="list-style-type: none">•Celecoxibe•Etoricoxibe•Parecoxibe	

Fonte: dados da pesquisa.

METODOLOGIA

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura da fisiopatologia da inflamação, mecanismo de ação, farmacocinética e efeitos adversos dos AINES, a fim de avaliação da melhor utilização desses fármacos. Trata-se uma pesquisa qualitativa de caráter descritivo, em que a busca pelos artigos foi realizada do período de junho de 2018 a julho de 2020 na base de dados PubMed; Para a análise dos trabalhos, foram utilizados os fichamentos de citação: anti-inflamatórios não esteroidais; AINES; fisiologia da inflamação e fármacos analgésicos e antipiréticos. Foram selecionados para o trabalho quinze artigos publicados nesses 2 anos nos idiomas inglês e português, os quais foram

lidos na íntegra para compor a revisão.

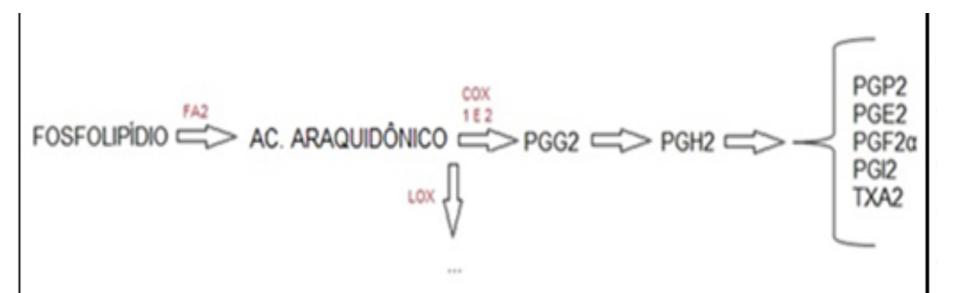
Foram incluídos trabalhos (i) cujos textos foram disponibilizados na íntegra para consulta e análise; (ii) que atenderam ao objetivo de explorar, com discussão sobre mecanismo de ação, efeitos colaterais e relatos de caso sobre os AINES; (iii) publicados no período compreendido entre 2018 e 2020. Além dos artigos, foram utilizadas referências clássicas na temática. Os critérios de exclusão compreenderam: (i) trabalhos incompletos e (ii) duplicidade de artigos.

A análise crítica dos resultados foi realizada conforme a congruência com os objetivos do estudo. Por se tratar de um estudo de revisão bibliográfica, não foi necessária a submissão da pesquisa ao Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos, conforme Resolução nº 10/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

FISIOPATOLOGIA E MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo da inflamação é um processo de defesa natural do organismo em que os fosfolipídios da membrana celular são hidrolisados, liberando ácido araquidônico no citoplasma, pela enzima fosfolipase A2, podendo seguir duas vias: a ciclo-oxigenase (COX) e a lipo-oxigenase (LOX)⁵ (Figura 2). A COX é a de maior importância no processo inflamatório, pois através dela serão estimuladas diversas prostaglandinas⁵ que sensibilizam nociceptores periféricos, ampliando a hipersensibilidade à dor localizada e agem também no sistema nervoso central (SNC), produzindo hiperalgesia⁶. Além disso, as prostaglandinas atuam em distintos processos regulatórios, dentre os quais podemos citar: vasoconstrição/vasodilatação, coagulação sanguínea, função renal, ovulação, parição⁷. A COX também é responsável pela produção de prostaciclinas e tromboxanos.

Figura 2: Mecanismo do processo inflamatório



FA2: Enzima fosfolipase A2. COX 1 e 2: Enzima ciclo-oxigenase 1 e 2. LOX: Enzima lipo-oxigenase que dará origem a outra via.

Fonte: dados da pesquisa.

A via da ciclo-oxigenase possui ³ isoformas que originarão os prostanoïdes. A COX-1 é uma enzima constitutiva ou fisiológica que se manifesta em diferentes tecidos com a função de promover a homeostasia. Dentre os principais locais de ação, podemos citar plaquetas (agregação), estômago (citoproteção), rins (autorregulação de fluxo sanguíneo) e útero (contração). A COX-2 é considerada uma enzima indutiva que se expressando nos locais de inflamação (macrófagos, monócitos, sinoviócitos, citocinas e endotoxinas) e é ativada por interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); além disso, encontra-se constitutivamente presente nos rins¹. A COX 3, abundante em cérebro e coração, é uma variação da COX-1 que se deu por meio do splicing alternativo e ainda está em pesquisa para mais elucidações⁸.

Os AINEs têm seu mecanismo de ação baseado no bloqueio da enzima COX, impedindo a hidrólise do ácido araquidônico em prostaglandinas e prostaciclinas. Excluindo o AAS, todos proporcionam competição reversível da ciclo-oxigenase. O bloqueio seletivo de COX-1 ou COX-2, ou de ambas, originam diversos subgrupos de anti-inflamatórios. Os não seletivos são designados tradicionais e possuem potências diferentes para cada isoforma; os seletivos para COX-2 são conhecidos como COXIBES^{9,10}.

Os três efeitos terapêuticos proporcionados pelos AINEs estão relacionados principalmente com a inibição da COX-2. O efeito anti-inflamatório decorre da redução da PGE2 e PGI2, diminuindo a vasodilatação e o edema. O efeito analgésico ocorre por redução da sensibilização dos terminais nervosos de nociceptores em consequência do bloqueio da síntese de prostaglandinas, o que também causa menor vasodilatação e, provavelmente por isso, alivia a cefaleia. O efeito antipirético acontece pelo bloqueio da liberação de prostaglandinas pela IL-1, impedindo a elevação da temperatura no hipotálamo¹.

FARMACOCINÉTICA

Os anti-inflamatórios não esteroidais possuem as vias de administração oral, retal, endovenosa ou transdérmica^{4,11}. Apresentam boa absorvência, e a presença de alimentos no momento de sua absorção não interfere significativamente na sua biodisponibilidade. São amplamente metabolizados pelo fígado no citocromo P450 pelas enzimas CYP3A⁴ ou CYP2C, daí sua importância no processo de interação medicamentosa com outros fármacos administrados concomitantemente, que são metabolizados pelas mesmas enzimas ou que promovem sua indução ou inibição¹².

Cerca de 98% ligam-se a proteínas plasmática, via de regra a albumina, sendo, portanto, uma pequena fração disponível em sua forma ativa no organismo. Sua meia vida no organismo alterna de acordo com cada AINE; como exemplo, cita-se a variação de meia vida de 0,25 horas no ácido acetilsalicílico e a do piroxicam de 57 horas. A via de eliminação mais importante é a renal, mas a quase totalidade dos AINEs sofre graus variáveis de excreção biliar e reabsorção por meio da circulação entero-hepática¹².

Esses fármacos, exceto a nabumetona, são ácidos fracos, o que facilita sua absorção intestinal e seu acúmulo em locais inflamados que se apresentam alcalinos. Essa propriedade físico-química é útil nos casos de intoxicação por tais medicamentos, em que a administração de substâncias alcalinas, como bicarbonato, acelera a eliminação renal desses fármacos¹⁰. Vale destacar também que os AINEs atravessam a barreira hematoencefálica, atuando diretamente no SNC, e a barreira placentária, ocasionando efeitos colaterais durante a gestação⁴.

EFEITOS ADVERSOS

O bloqueio das diferentes ciclo-oxigenase, podendo ser seletivo ou não, é o que permite a diversidade de efeitos colaterais ocasionadas pelos AINEs. Em sua maioria, os efeitos indesejáveis estão relacionados a inibição da COX-1, e o mais comum e um dos mais graves está relacionado ao trato gastrointestinal. Ao impedir a síntese de prostaglandinas, os AINEs deixam a mucosa gástrica desprotegida e com aumento da liberação de ácido gástrico, uma vez que as prostaglandinas possuem função fisiológica de inibir a secreção de ácido clorídrico. Dentre os sintomas ocasionados, tem-se dispepsia, constipação, náuseas, êmese e, em algumas situações, úlceras gástricas e duodenais e hemorragias. Tais lesões são vistas tanto em administração oral, quanto endovenosa. Com o intuito de reduzir eventuais danos, podem ser associados análogos de prostaglandinas, como o misoprostol. Os COXIBES apresentaram alguns benefícios em relação aos bloqueadores de COX-1, apesar de não serem tão efetivos como esperado, de acordo com alguns estudos, tendo em vista que 80% dos fármacos que inibem a COX-2 também acabam inibindo a COX-1¹¹.

A presença de prostaglandinas nos rins promove principalmente a liberação de renina, equilíbrio de sódio e água, contração e relaxamento da vascularização renal e balanço do potássio¹³. Destarte, sua ausência causada pelos AINEs pode fomentar distúrbios hidroeletrolíticos, insuficiência renal aguda (IRA) e síndrome nefrótica¹⁴.

A complicação mais frequente (25% dos pacientes) é a retenção hidrossalina, que é reversível com a suspensão do fármaco^{14, 15}. Pacientes hipertensos são os que necessitam de mais atenção para esse efeito colateral, já que pode ocorrer elevação da pressão arterial (5 a 6 mmHg da pressão arterial média) decorrente da expansão volêmica^{5, 15}. Em usuários de diuréticos, em especial os de alça, pode ocorrer uma redução de até 20% da resposta do medicamento¹⁶.

Os efeitos adversos renais em pacientes previamente hígidos e em uso de doses terapêuticas quase não estão presentes. O uso crônico apresenta maior risco em recém-nascidos e idosos ou cardiopatas, hepatopatas ou pacientes com disfunções renais¹.

As complicações cardiovasculares estão associadas aos COXIBES, dado que não possuem atividade antitrombótica, que estão relacionadas à inibição da COX-1 nas plaquetas e, consequentemente, à redução na liberação de tromboxano A2. Estudos

mostram que os pacientes ficam mais predispostos a formação de trombos pelo desvio balanço pró-trombótico/antitrombótico na superfície endotelial^{5,17}.

As reações cutâneas possuem mecanismo incerto e portam manifestações como eritemas, urticárias e fotossensibilidade. A síndrome de Stevens-Johnson - doença grave em que rash bolhoso doloroso se espalha pela pele e pode acometer o intestino - está incluída nas manifestações cutâneas, assim como a rara necrólise epidérmica tóxica¹.

Outros efeitos colaterais causados pelos AINEs podem incluir no SNC cefaleias, zumbidos e tonturas; os hematológicos abordam raramente trombocitopenia, neutropenia ou até mesmo anemia aplásica; provas de funções hepáticas anormais; e, raramente, insuficiência hepática também pode estar presente¹². O AAS, em cerca de 5% dos pacientes, pode desencadear asma sensível a aspirina; seu mecanismo é incerto, mas sabe-se que envolve inibição da COX e infecção viral preexistente¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise de artigos e livros de farmacologia selecionados, foi possível revisar a fisiopatologia da inflamação, o mecanismo de ação dos AINEs, sua farmacocinética e efeitos adversos. Com isso, conclui-se que essa classe de medicamentos é uma escolha eficaz para combater os sinais flogísticos, uma vez que reduzem edema, hiperemia, febre e dor e, desse modo, proporcionam melhor qualidade de vida ao paciente. No entanto, devem ser usados com segurança e, para isso, faz-se necessário acompanhamento de profissional da saúde e, em alguns casos, exames laboratoriais, a fim de monitorar os efeitos colaterais ocasionados por esses fármacos. A escolha do AINE varia de acordo com cada paciente, pois depende de vários fatores, dentre eles ausência ou presença de comorbidades e administração de outros medicamentos concomitantemente.

REFERÊNCIAS

- 1 Rang R, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale Farmacologia. Elsevier Brasil, 2015.
- 2 Golan DE, Armstrong EJ, Armstrong, AW, Rebattet GA. Princípios da farmacologia: bases fisiopatológicas da farmacologia. Wolters Kluwer, 2017.
- 3 Vane J. Aspirin and other anti-inflammatory drugs. Thorax. 2000 Oct. 55(2):S3-S9.
- 4 Sandoval AC, Fernandes DR, Silva EAd, Júnior ATT. O uso indiscriminado dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs). Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente. 2017 Dez; 8(2):165-176.
- 5 Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. Arq Bras Cardiol. 2010; 94(4):556-63.
- 6 Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2–10 years later. Journal of pharmacology and experimental

therapeutics. 2002; 300(2):367-375.

7 Kummer CL, Coelho TCRB. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxygenase-2 (COX-2): aspectos atuais. Rev Bras Anestesiol. 2002; 52(4):498-512.

8 Bazan NG, Flower RJ. Medicine: lipid signals in pain control. Nature. 2002 Nov; 420(6912):135.

9 Silva JMD, Mendonça PP, Partata AK. Anti-inflamatórios não-esteroides e suas propriedades gerais. Revista Científica do ITPAC. 2014 Out; 7(4).

10 Lima AS, Alvim HGDO. Revisão sobre Anti-inflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico. Revista de Iniciação Científica e Extensão. 2018; 1(Esp):169-174.

11 Muri EMF, Sposito MMdM, Metsavaht. Anti-inflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. Acta fisiátrica. 2009 Out; 16(4):186-190.

12 Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacologia Básica e Clínica 12^a edição. AMGH Editora. 2014.

13 Dunn MJ. The role of arachidonic acid metabolites in renal homeostasis. Drugs. 1987; 33(1):56-66.

14 Whelton A, Watson AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. Clinical Nephrotoxins. Springer. 1998; 203-216.

15 Michellin ADF, Ferreira AAP, Bitar VG, Lopes LC. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxygenase-2: celecoxib e rofecoxib. Revista de Ciências Médicas. 2012; 15(4).

16 Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. Cleveland Clinic journal of medicine. 2002; 69(1):53-58.

17 Mukherjee D. Does a coxib-associated thrombotic risk limit the clinical use of the compounds as analgesic anti-inflammatory drugs. Thrombosis and haemostasis. 2006 Sep; 96(10):407-412.