

USO INDISCRIMINADO DE ANTIINFLAMATÓRIOS EM GOIÂNIA-GO E BELA VISTA-GO

Marcos Gontijo da Silva¹, Érica Eugênio Lourenço²

Em geral, todos os efeitos dos antiinflamatórios estão relacionados com a inibição da ciclo-oxigenase (COX) do ácido araquidônico e, portanto, inibição da produção de prostaglandinas e tromboxanos. Existem dois tipos de COX, quais sejam COX-1 e COX-2. A ação dos antiinflamatórios está relacionada à inibição da COX-2 e é provável que seus efeitos indesejados se devam principalmente à inibição da COX-1. Para avaliar possíveis efeitos adversos oriundos do uso indiscriminado de AINNEs, realizou-se uma pesquisa em quatro drogarias privadas no Estado de Goiás, compreendendo 03 drogarias em Goiânia e 01 no interior do Estado de Goiás (em Bela Vista), no período de janeiro a março de 2010. Foram aplicados questionários contendo 12 questões, 11 para o paciente e uma para o farmacêutico; a 100 usuários deste grupo de medicamentos (AINE). Cerca de 20% dos pacientes que compraram antiinflamatórios não tinham receita e cerca de 53% não sabia dos possíveis sintomas indesejáveis, provenientes do uso indiscriminado deste. Observou-se que o farmacêutico é pouco consultado sobre a escolha de um AINE, apenas 5% dos pacientes o procuram e 8% dos pacientes já apresentaram sintomas gastrointestinais, 66% gastrite e 14%, úlcera

Palavras-Chave: Antiinflamatórios não esteroidais. Uso indiscriminado. Automedicação. Efeitos indesejáveis.

In general, all of the anti-inflammatory effects are related to inhibition of cyclooxygenase (COX) and arachidonic acid, thus inhibiting the production of prostaglandins and thromboxanes. There are two types of COX, namely COX-1 and COX-2. The action of NSAIDs is related to inhibition of COX - 2 and it is likely that their undesirable effects are mainly due to inhibition of COX-1. In order to evaluate possible adverse effects arising from the indiscriminate use of AINNEs, we conducted a survey in four private pharmacies in the state of Goiás, comprising 03 in Goiânia and 01 in the inland part of the state of Goiás (in Bela Vista) in the period January-March 2010. A questionnaire with 12 questions, 11 for the patient and one for the pharmacist to 100 consumers (users) of this group of drugs (NSAID). About 20% of patients who had purchased inflammatory didn't have prescription and about 53 % did not know of the possible undesirable symptoms, from the indiscriminate use of this. It was found that the pharmacist is under-consulted on the choice of an NSAID, only 5% of patients seek him. 8% of patients have had gastrointestinal symptoms, 66%, gastritis and 14%, ulcer.

Keywords: Nonsteroidal Antiinflammator. Indiscriminate Use. Self-Medication. Side Effects.

¹ Biomédico, Doutorando e mestre em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás. Professor do Centro Universitário Unirg. Av. 03, nº 506 Setor Jardim Tocantins, CEP 77410-040, Gurupi - TO. Telefone para contato: (63) 3351 3175/ (63) 3312 1799. E-mail: gontijobio@yahoo.com.br.

² Farmacêutica, Doutoranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás, Professora Adjunta do curso de Farmácia do Centro Universitário UNIRG. Av. Rio de Janeiro entre ruas 9 e 10, Centro, Gurupi - TO, CEP: 77435-100, Fone: (63) 8438-1391. E-mail: Mestre em Gestão e Desenvolvimento Regional E-mail: ericagontijo1@yahoo.com.br.

1. INTRODUÇÃO

Em 1971 foi descrito o principal mecanismo de ação dos antiinflamatórios (AI): inibir a síntese de prostaglandinas (Quintero, 2005).

Os AIs são as classes de medicamentos mais prescrita em todo o mundo, e o consumo aumenta com o aumento da idade da população. Milhares de indivíduos morrem ao ano em decorrência dos efeitos colaterais do uso de AI (Quintero, 2005).

A inflamação é uma resposta inespecífica do organismo a estímulos diversos. Tem como objetivo principal à reparação tecidual. Em algumas situações torna-se exagerada, provocando mais efeitos indesejáveis do que benefícios aparentes. Pode ser aguda e se apresenta com vasodilatação dos micro-vasos (edema) formação de exsudato, migração celular (polimorfonucleares e macrófagos); ou crônica, com migração de monócitos, linfócitos, plasmócitos, e fibroblastos. Há sinais de regeneração e reconstrução da matriz conjuntiva que quando se cronifica leva a degeneração tecidual e fibrose (Vane, 1995). Os fagócitos rompem a membrana dos lisossomos liberando enzimas líticas e levando a desnaturação protéica das moléculas.

Este é o ponto de partida para a ativação do sistema que sintetiza e libera substâncias mediadoras: histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos e fatores quimiotáticos. As prostaglandinas formam-se a partir do ácido aracdônico. Estes são liberados na quebra de fosfolipídios da membrana de células lesadas por ação da fosfolipase a2, fosfolipase c e lípase diglicerídeo.

As prostaglandinas são os mais importantes mediadores da inflamação e são liberados por estímulos químicos ou mecânicos. A enzima chave desta síntese é a

cicloxiogenase que age como catalisador. Atualmente reconhece-se 2 tipos de cicloxiogenase: A cicloxiogenase 1 ou Cox 1 constitutiva é produzida constitutivamente nos tecidos do organismo existe em condições normais. Responsável pela produção fisiológica de prostaglandinas homeostáticas e citoprotetoras na mucosa gástrica, no endotélio vascular e no rim. Aumenta a liberação de prostaciclina liberada pelo endotélio vascular e pela mucosa gástrica, e também estimula a produção de tromboxanos, aumentando a agregação plaquetária. Tem concentração estável e sofre pequeno aumento sob estímulo hormonal e fatores de crescimento. Gerenciada por um gene constitutivo (Quintero, 2005). O estímulo a COX-1 regula processos fisiológicos normais e é responsável pela síntese de prostaglandinas (Vane, 1995). A Cicloxiogenase 2 ou Cox 2 induzida que é produzida por células após receberem estímulos pró-inflamatórios. Geralmente indetectável nas células em repouso, e sua expressão aumenta muito sob estímulos. São constitutivas no cérebro, rim, esqueleto e aparelho reprodutor feminino. Sua formação e/ou liberação é induzida por estímulos inflamatórios e citocinas. Sua produção é comandada pelo gene da resposta inflamatória (Quintero, 2005).

A cicloxiogenase, enzima responsável pela geração de prostaglandinas (PG) a partir do ácido araquidônico se apresenta sob uma forma induzida (COX-2) e uma isoforma diferente, constitutiva (COX-1). A COX-2 é indetectável nos tecidos em condições fisiológicas, mas aumenta sua expressão em até 80 vezes durante inflamação ou estímulo mitogênico (Famaey, 1997).

As manifestações clínicas da inflamação são dor, calor, rubor, impotência funcional. A dor ocorre por estímulo de fibras aferentes da dor, causadas em parte pela ação das prostaglandinas (Famaey, 1997).

A regulação da temperatura corporal se dá por balanço entre a produção e perda de calor, controlados pelo hipotálamo. Na febre há aumento da produção de citocinas que levam ao aumento da síntese de prostaglandinas que vão estimular o hipotálamo a aumentar a temperatura.

Agregação plaquetária: estimulada pela ação dos tromboxanos que está aumentada no processo inflamatório.

O AINE além dos efeitos das prostaglandinas inibe a função dos neutrófilos, reduzindo migração de granulócitos para o sítio da inflamação.

Inibe a síntese de óxido nítrico que mantém o processo inflamatório.

Vários estudos demonstraram que a COX-2 possui outras funções fisiológicas; nos rins, a COX-2 regula a excreção de sal através da renina, o volume circulante e a homeostasia da pressão arterial, mas inibem significativamente a produção de prostaciclina de outros locais como no sangue: a produção plaquetária de tromboxano que pode predispor um indivíduo suscetível e mais idoso a um evento trombótico (acidente vascular cerebral) ou a um quadro hipertensivo.

Em certas mulheres essas medicações podem inibir o ciclo menstrual causando amenorréias secundárias.

Os principais efeitos adversos são mais freqüentemente sobre o trato gastro intestinal (GI), cefaléia e sonolência (Lipsky, 2000).

Embora geralmente bem tolerados, os AIs estão associados a um grande espectro de efeitos colaterais. A maioria relacionada ao seu mecanismo de ação - inibir síntese de prostaglandinas. Fica muito difícil definir um AI seguro. A toxicidade é dose dependente. Doses menores são mais seguras, mas também menos eficazes. Para minimizar a toxicidade, avaliar cada paciente especialmente quanto a fatores de risco,

especialmente renais e GI (Koff, 1992).

Atualmente, cerca de 40% da população faz uso de analgésicos ou antiinflamatórios aleatoriamente.

Para quem tem predisposição, os problemas podem surgir após uma semana de uso ininterrupto do remédio. Em outros casos, os primeiros sintomas começam a se manifestar com mais meses de uso direto. A orientação de especialistas é de que as pessoas não façam uso de analgésicos ou antiinflamatórios por conta própria por mais de dois dias, se o problema persistir é necessário procurar um médico.

Os AINEs podem desencadear no Trato Gastro Intestinal um aumento da difusão de ácido na mucosa gástrica (dano tecidual). E a inibição de cox 1 vai reduzir a síntese de prostaglandinas gástricas que são citoprotetoras da mucosa, promovendo o desenvolvimento de úlceras (reduz PGI 1 e PGE 2) e sangramento (reduz adesividade plaquetária).

Os sintomas são: dispepsia, anorexia, dor abdominal, náusea, vômitos. Estudos mostram que a principal causa de úlcera medicamentosa é o uso sem controle dos diclofenacos, antiinflamatórios mais usados em todo o mundo. "Os diclofenacos são os que mais causam gastrite e úlcera. No entanto, nenhum estudo mostrou ser isso acontece pelo fato dele ser o mais usado ou se de fato é o mais agressivo".

Os AINEs podem desencadear aumento de transaminases, geralmente leves e transitórios, o que é comum. Insuficiência hepática é rara. Proporcional ao tempo de uso de dose. Deve-se suspender o uso quando houver aumento das transaminases a 3 vezes o limite superior da normalidade; redução de albumina (Dubois, 1998 & Lipsky, 2000).

Os AINEs podem desencadear disfunção renal preexistente. É raro na ausência de fatores predisponentes. Reduz o ritmo de filtração glomerular levando a

edema, retenção de sódio e água e hipertensão arterial. Pode ocorrer insuficiência renal aguda ou crônica provocada por necrose papilar aguda ou nefrite intersticial aguda, além de síndrome nefrótica (Dubois, 1998). Reduzem adesividade plaquetária (o efeito do AAS é irreversível enquanto que para os demais antiinflamatórios este efeito é reversível). Anemia por perdas GI ou aplasia de medula; neutropenia ou agranulocitose. Os antiinflamatórios mais freqüentemente relacionados a estes efeitos são a indometacina, ibuprofen, naproxen e piroxicam (Goodman & Gilman - 1996). Aumentar a toxicidade pulmonar é raro. Pode haver inibição das prostaglandinas interferindo com a produção de leucotrienos o que ocasionará broncoespasmo. Pode-se observar infiltrado pulmonar com eosinofilia manifestando-se com tosse, dispneia e febre, e os raios-X revelam infiltrado intersticial além de se observar eosinofilia periférica.

Para os pacientes que desenvolvem asma pode-se tentar a dissensibilização, usando inibidor de leucotrienos, ou tentar antiinflamatórios inibidores específicos de COX-2 (Goodman & Gilman - 1996). E no Sistema Nervoso Central causam cefaléia, vertigem, sonolência e zumbido, tornando-se importante observar a pressão arterial. Alterações oculares são geralmente de pouca importância clínica, são reversíveis e tendem a ocorrer por edema de córnea. Surdez também é raro, ocorrendo especialmente com uso abusivo de AAS. O risco é proporcional à dose e tempo de uso (Goodman & Gilman - 1996).

Podem também causar angioedema, dermatite (fotosensibilidade, prurido, rash, eritema multiforme) e anafilaxia, reações idiossincrásicas sem relação com IgE.

Os efeitos dos antiinflamatórios sobre o feto e recém-nascidos são: fechamento prematuro de ducto arterioso, hematoma ou hemorragia neonatal.

Os antiinflamatórios são excretados no leite materno em pequena quantidade e seu uso na fase de amamentação pode ser considerado seguro por curtos períodos.

Todos os AIs têm eficácia semelhante, e a escolha de um sobre o outro deve levar em consideração os fatores de risco de toxicidade para cada caso, conveniência (número de doses) custo e experiência pessoal do médico. A associação não é uma opção desejável, já que não se observam benefícios, e nota-se aumento dos efeitos colaterais (Brooks & Day, 1991).

Apenas quatro AINHS são liberados pelo FDA para uso em crianças: AAS, tolmetin, ibuprofen e naproxen. Outros AIs têm sido considerados seguros para uso neste grupo, independente desta aprovação: nimesulida, diclofenaco e meloxicam.

O paracetamol, que é um analgésico e antitérmico, quando usado em doses altas, pode levar à hepatite fulminante com risco de morte (Hendersen, 1994). O paracetamol é um remédio aparentemente inofensivo, usado largamente em pediatria, mas que pode levar à morte quando mal usado, assim como todos os outros antiinflamatórios atuais.

Entramos em uma nova era na luta contra a inflamação, com a inovação do conceito de COX-2. Desta forma tentando obter medicamentos com baixa toxicidade e conseqüentemente baixando o índice de mortalidade, com maior eficácia terapêutica e melhor aderência ao tratamento.

De qualquer forma, os inibidores seletivos de COX-2 são os antiinflamatórios, mais indicados para pacientes com problemas gástricos e que sejam crianças ou da terceira idade.

Mesmos os antiinflamatórios inibidores seletivos de COX-2 causam efeitos colaterais diversos, e de gravidade variável, dependendo da idade e estado imunológico do paciente. Sendo assim seu uso deve ser realizado mediante orientação especializada,

analisado os possíveis prejuízos que estes podem acarretar na saúde da população.

O objetivo deste trabalho é verificar a incidência nas drogarias pesquisadas, de indivíduos que fazem automedicação com AINES, e verificar a presença ou não de reações indesejáveis advindas da utilização de antiinflamatórios não-hormonais.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa foi realizada em drogarias privadas no Estado de Goiás, compreendendo 03 drogarias em Goiânia e 01 no interior do Estado de Goiás (em Bela Vista), no período de janeiro a março de 2010, por alunos do Curso de Especialização em Farmácia Clínica da Faculdade Cambury.

Foram aplicados questionários contendo 12 questões, 11 para o paciente e uma para o farmacêutico, a 100 consumidores (usuários) deste grupo de medicamentos (AINE).

O método de pesquisa foi a abordagem simples dos pesquisadores (farmacêuticos) aos consumidores que iam a farmácia comprar um AI com ou sem receita médica, no período de 01 de janeiro a 30 de março de 2010.

O farmacêutico pesquisador pedia ao consumidor que respondesse ao questionário após a compra de um antiinflamatório. A variável dependente era: Uso de algum AINE: Sim ou não, e as variáveis independentes foram: Sexo, Idade, fonte de orientação para compra de um AINE, possui receita médica, se escolheu outra orientação a não ser a médica, qual a especialidade do médico que prescreveu a sua receita, que tempo faz ou irá fazer uso, principais sintomas após o uso de um AINE, se foi advertido pelo médico sobre os efeitos colaterais, tem desconforto gastrointestinal, qual a finalidade do AINE e tipo de anti-inflamatório.

Os cálculos para obter o tamanho da amostra foram baseados no intervalo mais amplo possível, ou seja, estimando-se uma proporção de 50%, ($p = 0,5$). Foi admitido um intervalo de confiança de 95%, com isso obteve-se um valor para $z = 1,96$. Admitiu-se um erro máximo tolerável de 0,0435, que diz respeito à diferença máxima entre a proporção amostral e a verdadeira proporção da população.

Os resultados obtidos na pesquisa estão expostos em gráficos e tabelas no corpo deste trabalho e são comparados com os dados encontrados na literatura, evidenciando as semelhanças e diferenças entre estes e o que já existe publicado em bibliografia indexada.

3. RESULTADOS

Os resultados mostraram não haver diferença significativa entre o sexo no uso de antiinflamatórios conforme exposto no Gráfico 1.

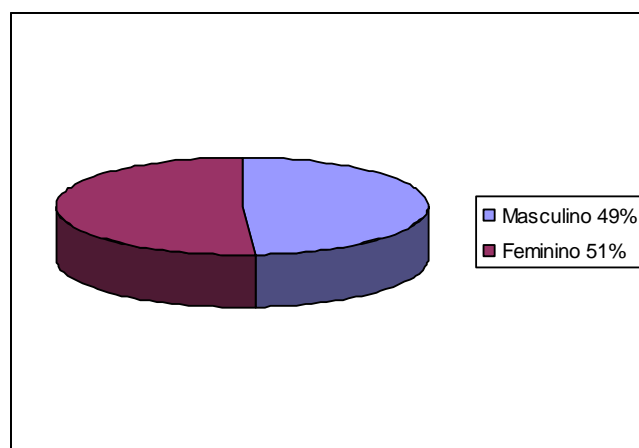


Gráfico 1. Comparação do sexo na compra de antiinflamatórios

Observou-se que a faixa etária de maior uso está compreendida entre 13 e 30 anos de idade e a faixa que menos faz uso deste são pessoas com idade superior a 60 anos, conforme mostrado no Gráfico 2.

Evidenciou-se que a maior parte dos pacientes que comprou antiinflamatórios,

estava seguindo orientação com receita médica. Mas cerca de 20% dos pacientes compraram o medicamento por conta própria, sem orientação de nenhum especialista. O balconista ficou em terceiro lugar na procura por orientação no momento da escolha do medicamento e o farmacêutico foi o menos procurado.

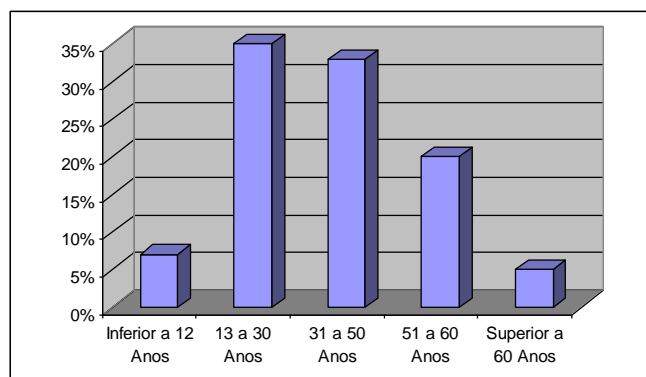


Gráfico 2. Faixa etária de usuários de antiinflamatórios

Estes dados mostram o pouco valor dado ao conhecimento farmacêutico, e que a população ainda não aprendeu a usar os serviços deste profissional conforme exposto no Gráfico 3.

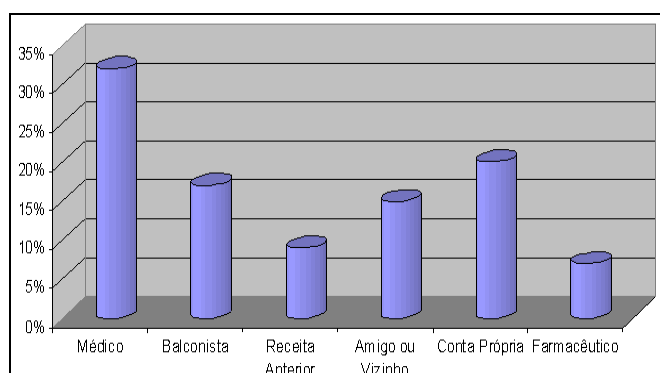


Gráfico 3. Fonte de orientação para a escolha do antiinflamatório.

Dos pacientes que procuraram as drogarias com receita médica, mais de 10% estavam seguindo orientação de um odontólogo, cerca de 5% sob orientação de um Clínico Geral, 5% de um reumatologista e menos de 2% estavam seguindo orientação de

um ortopedista conforme mostrado no Gráfico 4.

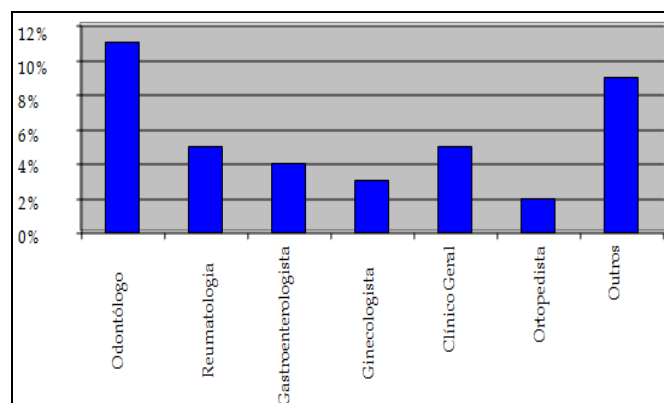


Gráfico 4. Especialidades médicas mais procuradas.

Dentre os pacientes que vieram até a farmácia sem a receita médica, quase 30% relataram que não procuraram o médico devido ao alto valor da consulta, cerca de 20% devido à demora no atendimento e cerca de 18% porque confiam no balconista da farmácia. Dados mostrados no Gráfico 5.

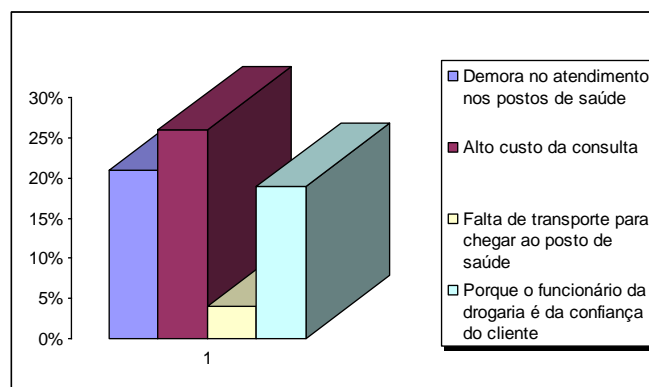


Gráfico 5. Principais causas da não procura por auxílio médico.

Com relação ao tempo de uso contínuo de antiinflamatórios observou-se que 59% dos pacientes que usam ou irão usar estes por menos de 7 dias e que 19%, de 8 a 15 dias e 1%, de 16 a 30 dias e que 21% farão ou fazem uso por mais de um mês conforme mostrado no Gráfico 6.

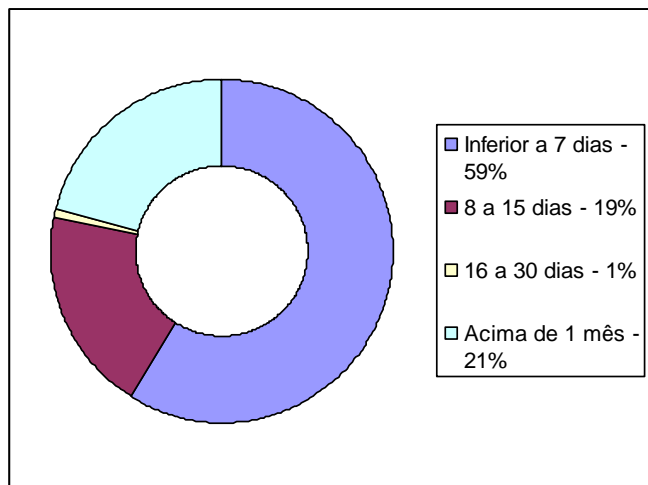


Gráfico 6. Tempo de uso de antiinflamatórios.

Mais de 90% dos pacientes relataram não sentir ou nunca terem sentido nenhum sintoma decorrente do uso de anti-inflamatórios. Apenas uma pequena parcela das pessoas que respondeu ao questionário relatou sentir dor no estômago, náuseas ou cefaléias conforme exposto no Gráfico 7.

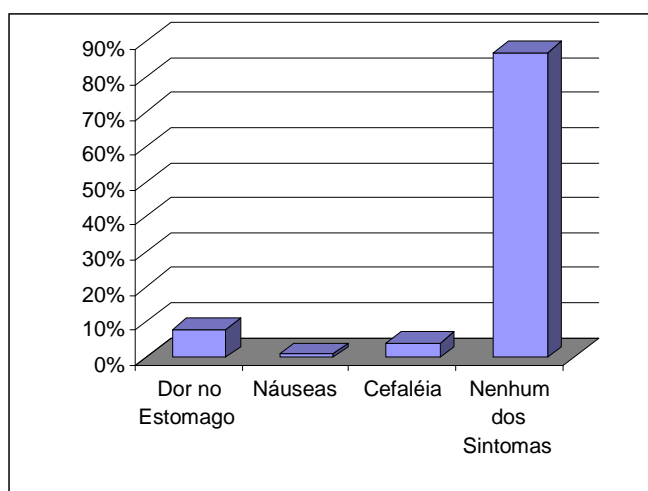


Gráfico 7. Principais sintomas observados nos pacientes que usam antiinflamatórios.

Das pessoas que reclamaram de dor no estômago, 66% apresentavam gastrite, 14% úlcera e 20% não sabiam explicar os sintomas que as acometiam, conforme exposto no Gráfico 8.

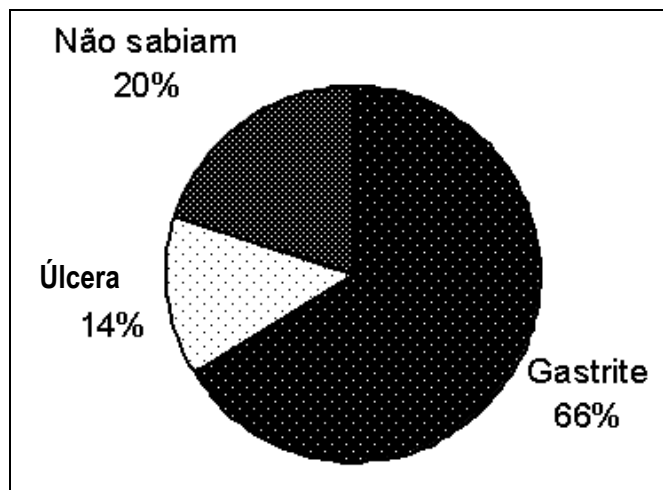


Gráfico 8. Sintomas gastrointestinais.

Dentre os pacientes que foram às drogarias sem receita médica, a procura por antiinflamatórios, deu-se principalmente devido a dores na coluna (27%), dores musculares (20%), dor de dente (17%), dor de garganta (15%), dor de cabeça (2%) e outros (19%) conforme o Gráfico 9.

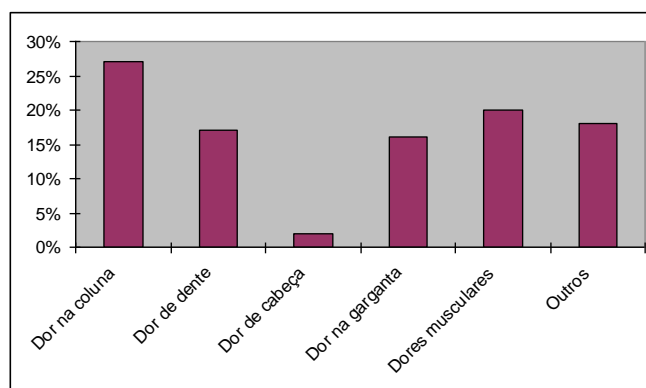


Gráfico 9. Principais causas de uso de antiinflamatórios sem orientação médica.

Dos pacientes entrevistados, 47% afirmavam já ter sido em algum momento avisados sobre os possíveis sintomas indesejáveis decorrentes do uso indiscriminado de antiinflamatórios, mas 53% afirmavam desconhecer estes sintomas e acreditavam não estar correndo nenhum risco ao usar estes medicamentos conforme mostrado no Gráfico 10.

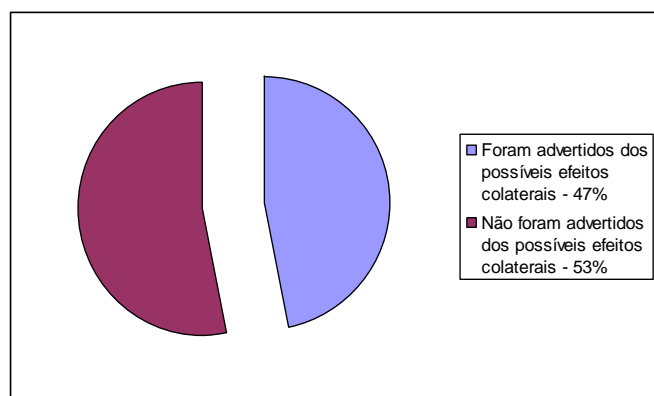


Gráfico 10. Pacientes advertidos com relação aos possíveis sintomas indesejáveis provocados pelo uso dos AINEs.

Com relação à escolha do AINE, o fármaco mais vendido durante a pesquisa foi o Diclofenaco, com mais de 60% do total, seguido pela nimesulida com 18%, butazona, piroxicam, Ibuprofeno e outros, conforme o Gráfico 11.

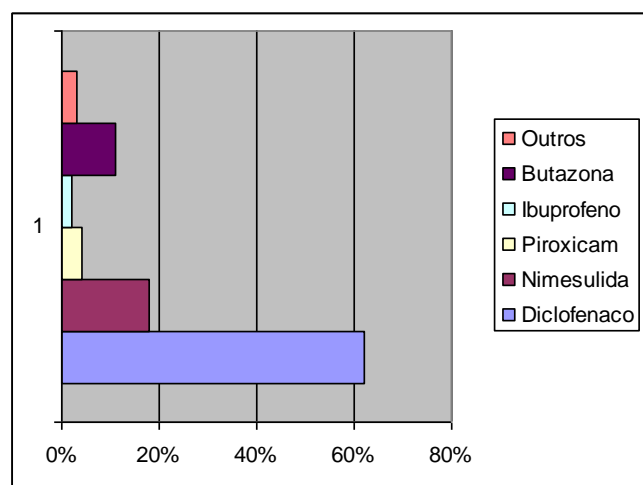


Gráfico 11. Drogas mais usadas.

4. DISCUSSÃO

Os achados em relação ao sexo são concordantes com (ROSÁRIO; ADRIANO, 2005), sendo que 51% dos usuários de AINE são do sexo feminino e 49% do sexo masculino. Já a idade é discordante de (ROSÁRIO, 2000), sendo que neste trabalho 40% dos usuários possuíam idade inferior a 30 anos contrastando com seus achados, onde

cerca de 66% dos pacientes eram maiores de 30 anos.

Também houve concordância com (ROSÁRIO, 2000) em relação ao maior predomínio de pacientes do sexo feminino e com idade mais avançada ($p = 0,05$).

A importância com relação à faixa etária é que ao avançar da idade ocorre um declínio progressivo da função renal gerando sérias implicações para a segurança do uso de AINE em pacientes idosos (Whelton, 2001).

As prostaglandinas são importantes moduladores fisiológicos do tônus vascular e equilíbrio hídrico em rins de mamíferos, incluindo modulação da hemodinâmica glomerular, reabsorção tubular de sódio e água e regulação da secreção de renina (Dubois, 1998).

Diante de hipovolemia, o sistema renina-angiotensina-aldosterona renal é ativado, o que contribui para vasoconstrição sistêmica e maior reabsorção de sódio e água, na tentativa de manter níveis tensionais adequados. Ao mesmo tempo, a angiotensina provoca síntese de prostaglandinas renais vasodilatadoras, as quais são sintetizadas às custas da COX-1 (Lipsky, 2000), a qual está presente no endotélio, glomérulo e ductos coletores renais. Assim o rim consegue manter o funcionamento normal durante condições iniciais de vasoconstrição sistêmica. Na presença de AINE, e consequente inibição de prostaglandinas, este mecanismo protetor falha, podendo ocasionar isquemia e dano renal irreversível.

Os idosos encontram-se em maior dependência das prostaglandinas renais vasodilatadoras para o adequado funcionamento deste órgão, são pacientes nos quais o uso de AINE implica maior incidência e gravidade dos efeitos colaterais renais.

Já em adultos jovens, sem história prévia de alterações renais, os AINES não parecem interferir na função deste órgão, podendo ser indicados sempre que necessário,

desde que o uso seja por pouco tempo (Harris, 2001).

Atualmente existem novas drogas com seletividade para a COX-2, sendo menos lesiva para o organismo. Abaixo temos uma tabela onde estão classificadas algumas drogas que foram utilizadas neste trabalho.

Observou-se que os efeitos colaterais mais reclamados pelos pacientes foi dor no estômago, presente em cerca de (8%) dos pacientes. Destes, 66% apresentavam gastrite e 14%, úlcera.

Lesões agudas gastrointestinais estão entre os efeitos colaterais mais frequentes e graves associados com AINES convencionais. O risco de perfuração e ulceração gástrica apresenta incidência 3 a 4 vezes maior em usuários destes compostos (Buttgereit, 2001).

A COX-1 parece ter fundamental papel em manter a arquitetura glandular do estômago. Constitui-se na única isoforma identificada na mucosa gástrica de animais normais, incluindo humanos, estando intimamente envolvida na prevenção de erosões e ulcerações (Lipsky, 2000).

O uso de AINES convencionais está relacionado a alto risco de dano na mucosa gastrointestinal, incluindo úlceras, erosões e, ainda, complicações como sangramento gastrointestinal, perfuração e obstrução (Lipsky, 2000). O provável mecanismo para tal toxicidade é a inibição da atividade da isoforma COX-1, que produz as prostaglandinas citoprotetoras PGE2 e PGI2. Estas são responsáveis pela manutenção da integridade da mucosa gástrica, reduzem a secreção de ácido, aumentam a secreção de bicarbonato e melhoram o fluxo sanguíneo na microcirculação da mucosa (Lipsky, 2000 & Eckmann, *et al.*, 1997).

O sangramento gastrointestinal relaciona-se também à inibição da atividade da COX-1 plaquetária (Patrono, 1994).

Inibidores seletivos da COX-2 são associados com menos dano gastrointestinal

que AINES convencionais. No entanto, ainda apresentam moderados efeitos adversos, como dispepsia e náusea (Dubois, 1998). Mecanismos que tentam explicar a persistência destes sintomas ainda não são claros. Hipóteses têm sido levantadas como a possível ação de AINES, convencionais ou não, em células neuronais (centrais ou periféricas), evocando tais sintomas (Buttgereit, 2001 & Emery, 2001)

Embora não tenha sido relatado por nenhum dos pacientes sintomas hepáticos, os antiinflamatórios não-esteroidais, particularmente o diclofenaco, têm sido associados a graves quadros de hepatotoxicidade (O'Beirne, 2001). Em uma revisão de casos clínicos envolvendo 7400 pacientes, ocorreu disfunção hepática em 0,9% dos tratados com placebo e 3,7% dos que usaram diclofenaco de sódio (Maddrey, *et al.*, 2000).

Neste trabalho observou-se que cerca de 60% dos antiinflamatórios comercializados eram diclofenacos, evidenciando o risco apresentado por este grupo amostral.

Não houve relato de pessoas com disfunção na manutenção do fluxo sanguíneo normal ou na resposta trombogênica à lesão vascular. Esta necessita de um adequado equilíbrio entre a atividade do tromboxano A2 (TXA2) produzido pela plaqueta, e a ação da prostaciclina (PGI2) derivada da célula endotelial. As plaquetas, por serem anucleadas, apresentam apenas um suprimento da isoforma COX-1, não sendo capazes de produzir enzimas em situações de ativação (Dubois, 1998 & Patrono, 1994). O TXA2 é o principal eicosanóide originado pela COX-1 nestas células, e sua biosíntese encontra-se aumentada em síndromes de ativação plaquetária, como angina instável e doença oclusiva arterial periférica. Apresenta potencial agregador plaquetário, vasoconstritor, além de estimular a proliferação de músculo liso (Wijeyaratne, *et al.*, 2001). Contrabalançando o TXA2, a

formação de eicosanóides em síndromes de ativação plaquetária também parece prover maior expressão de COX-2 pelas células endoteliais, resultando na produção de PGI₂ a qual possui ação vasodilatadora, antiagregante e inibidora da proliferação de músculo liso vascular (Fitzgerald, 2001 & Lipsky, 2000, & Catella-Lawson, 2001).

Na presença de AINE, inibidores irreversíveis da COX-1 plaquetária, não ocorre formação do TXA₂ e, ao mesmo tempo, não há interferência com a biossíntese basal de PGI₂, o que justifica a eficácia deste composto em reduzir significativamente a incidência de infarto agudo do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral em pacientes com alto risco para tais complicações (Wijeyaratne et al., 2001 & Hawkey, 2001).

Apesar de poucas queixas sobre cefaléia (3%) estes sintomas são de grande importância devido à nobreza do órgão. As prostaglandinas são conhecidas por mediar febre, reações inflamatórias no tecido neural e mais recentemente, por influenciarem na função cerebral (Dubois, 1998 & Lipsky, 2000).

Também foi detectado o papel da COX-2 no desenvolvimento do sistema nervoso e como importante modulador da resposta neural durante a vida adulta.

O papel da COX-2 e de inibidores específicos desta isoforma na função cerebral humana ainda é desconhecido.

Estudos mostram que altas doses de AINES podem ser associadas ao reversível *déficit* cognitivo em idosos. Por outro lado, o uso prolongado destes compostos em baixas doses pode prevenir o declínio da função cognitiva, mas ainda precisa ser determinado se tal proteção é oriunda de efeito antiinflamatório (o qual modifica a evolução da Demência de Alzheimer) ou mediada por efeito plaquetário (reduzindo o risco de doença cérebro vascular) (Karplus, 1998).

Apesar da observação epidemiológica de menor incidência da Doença de Alzheimer entre usuários de AINES, avaliações clínicas mais profundas são necessárias para tal indicação terapêutica destes agentes (Hawkey, 2001).

Eibl e col. (2003) demonstraram que o efeito antimetabólico da nimesulida, um inibidor específico da COX-2, sobre células de câncer pancreático, é indireto, induzindo apoptose, independentemente da expressão da COX-2.

É óbvio que os AINEs são uma importante arma para a medicina atual.

Diariamente, mais de 30 milhões de pessoas ingerem antiinflamatórios não esteróides, sem prescrição médica. Muitos deles, como, ibuprofeno, diclofenaco, meloxicam, piroxicam e nimesulida que podem ser adquiridos nas prateleiras das farmácias, sem precisar de receita.

Os antiinflamatórios inibidores seletivos da COX-2, nimesulida e meloxicam, provocam menos efeitos colaterais gástricos e renais (Brusasco, 1993).

Apesar dos AINEs garantirem grandes benefícios no que diz respeito ao alívio da dor, inflamação e a efeitos que protegem o coração, há um risco cada vez maior de complicações gastrointestinais como mostrado na pesquisa.

A cada ano, os efeitos colaterais da ingestão de AINE por longos períodos são responsáveis por 13 mil internações e 16,5 mil mortes (Hawkey, 2001).

Estes dados são espantosos e revoltantes, como mostrado, deve-se a um conjunto de fatores tais como: facilidade para comprar o medicamento sem receita, automedicação, falta de dinheiro para pagar uma consulta ou mesmo de dinheiro para o transporte para deslocar ao posto de saúde, demora na fila para a consulta etc.

Este problema de âmbito mundial só será resolvido através de medidas

governamentais, incentivo e modernização do atendimento médico na rede de saúde.

5. CONCLUSÃO

Verificou-se que uma parcela da sociedade desconhece os efeitos colaterais desencadeados pelo uso inadequado dos AINEs, e que a automedicação é uma realidade presente que responde por 20% do consumo total deste medicamento em Goiânia.

Observou-se que o farmacêutico é pouco procurado na hora da escolha do fármaco, sendo assim, sua função negligenciada.

O principal efeito colateral observado foram às manifestações gastrintestinais, concordando com os dados na literatura, sendo que esses efeitos são minimizados com o uso de drogas seletivas para a COX-2.

A especialidade médica que mais prescreveu AINE foram os odontólogos, seguidos pelos clínicos gerais.

As drogas seletivas para a COX-2 por serem de alto custo, torna-se fundamental uma correta avaliação custo-benefício para o uso adequado e observação criteriosa, além de adicionais análises clínicas em larga escala que serão importantes para a determinação do real benefício e segurança destes agentes.

6. REFERÊNCIAS

BROOKS PM, DAY RO. Non steroidal antinfalmmatory drugs: differences and similarities. *N Engl J Med* 324: 1716-1725, 1991.

BRUSASCO V, CRIMI E, SCARICABAROZZI I. Nimesulide does not interfere with airway responsiveness in allergic asthma. *Drugs* 1993; 46 (suppl 1): 121-3

ECKMANN L, STENSON C, MATSUDA K *et al* - Induction of intestinal epithelial cells in the host secretory response to infection by

invasive bacteria: bacterial entry induces epithelial prostaglandin H synthase-2 expression and prostaglandin E2 and F2_{is} production. *J Clin Invest*, 1997;100:269-309.

EIBL G, REBER HA, WENTE MN *et al* - The selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide induces apoptosis in pancreatic cancer cells independent of COX-2. *Pancreas*, 2003;26:33-41.

EMERY P - Cyclooxygenase-2: A major therapeutic advance? *Am J Med*, 2001;110:42s-45s.

FAMAHEY JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase - 2 inhibition by nimesulide: An overview. *Inflamm Res* 1997; 46: 437-46.

GOODMAN & GILMAN. As bases Farmacológicas da Terapêutica, 9^o ed. Mc GRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V., 1996, RJ.

HENDERSEN WR. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121: 689 - 697.

KARPLUS TM, SAAG KG - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function: have a beneficial or deleterious effect? *Drug Saf*, 1998;19:427-433.

LIPSKY PE - Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med*, 2000;160:913-920.

MADDREY WC, MAURATH CJ, VERBURG KM *et al* - The hepatic safety and tolerability of the novel cyclooxygenase inhibitor celecoxib. *Am J Ther*, 2000;7:153-158.

O'BEIRNE JP, CAIRNS SR - Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. *Br Med J*, 2001;323:23.

PATRONO C - Aspirin as an antiplatelet drug. *N Eng J Med*, 1994;330:1287-1294.

QUINTERO MV. Comitê de Reumatologia da SMP. Antiinflamatórios não hormonais na infância. . *Rev. Assoc. Med. Bras.*, July/Sept 2005., vol.46, no.3, p.201-206. ISSN 0104-4230.

VANE JR, BOTTING RM. New insights into the mode of action of antiinflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995; 44:1-10.

WHELTON A - Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med*, 2001;110:33s-42s.

WIJEYARATNE SM, ABBOTT CR, HOMER-VANNIASINKAM S *et al* - Differences in the detection of cyclo-oxygenase 1 and 2 proteins in symptomatic and asymptomatic carotid plaques. *Br J Surg*, 2001; 88:951-957.