



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

CELSO DOUGLAS ORBEM

**EFEITOS DOS AINES SOBRE AS FUNÇÕES RENAIIS,
GASTRINTESTINAIS E CARDIOVASCULARES**

Celso Douglas Orbem

**EFEITOS DOS AINES SOBRE AS FUNÇÕES RENAIIS,
GASTRINTESTINAIS E CARDIOVASCULARES**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do grau de bacharel.

Profº. Orientador: Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior

Celso Douglas Orbem

**EFEITOS DOS AINES SOBRE AS FUNÇÕES RENAIIS,
GASTRINTESTINAIS E CARDIOVASCULARES**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do grau de bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientador: Profº. Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Profº. Esp. Jonas Canuto da Silva
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Profª. Esp. Renata Quinquin
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Ariquemes, 04 de dezembro de 2011

A Deus, por ser meu refúgio espiritual.

A meus pais, que me deram forças para continuar.

A meus amigos e colegas, por acreditarem no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof^o. Ms. Nelson Pereira da Silva Junior, pelo apoio, paciência e dedicação demonstrados ao longo do trabalho.

A minha família, que me motivou nos momentos em que eu mais fraquejei.

Aos professores e colegas, que participaram juntos comigo nesta etapa tão importante de minha vida.

A Prof^a Renata Quinquin, pela ajuda e atenção que foram essenciais para a realização e finalização deste trabalho.

A Prof^a Flaviany Alves Braga, que foi fundamental para a montagem e apresentação deste trabalho.

A Prof^a. Dr^a. Rosicler Balduino Nogueira, pelos conselhos que foram importantes desde o início da jornada acadêmica.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização e conclusão deste trabalho.

*“Podereis intitular-vos doutores quando souberdes
manejar cada substância
para tirar dela o remédio adequado.
A prática é indispensável; as teorias não
bastam.”*

Paracelso, 1493 - 1541

RESUMO

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) são alguns dos medicamentos mais utilizados no mundo. O objetivo deste artigo é apresentar uma breve revisão bibliográfica sobre os AINES. A pesquisa bibliográfica foi conduzida através da revisão da literatura sobre bancos de dados eletrônicos (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA), revistas eletrônicas (SciELO), e usando os termos: "antiinflamatórios não-esteroidais e "cicloxygenase (COX)". Todos os efeitos dos medicamentos antiinflamatórios estão relacionados à inibição do ácido araquidônico, inibição de prostaglandinas e produção tromboxanos. Dois tipos de COX existem, que são COX-1 e COX-2. A COX-1 é uma enzima envolvida na homeostase tecidual. A COX-2 é considerada como sendo a enzima que produz os mediadores da inflamação. No tratamento da inflamação com AINES, deve-se avaliar a relação risco-benefício. É de fundamental importância, verificar as informações do produto, baseadas no perfil de segurança de cada um deles e levando-se em conta os fatores de risco individuais do paciente, como os gastrointestinais, renais e cardiovasculares.

Palavras-chave: Antiinflamatórios não-esteroidais e cicloxygenase

ABSTRACT

Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) are some of the most widely used drugs worldwide. The objective of this article is to present one brief bibliographical revision regarding the NSAIDs. The literature research was conducted by reviewing the literature on databases electronic data (Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA), electronic journals (SciELO), and theses using the terms: "non-steroidal anti-inflammatory" and "ciclo-oxygenase (COX)". All effects of the anti-inflammatory are related to the inhibition of the arachidonic acid and inhibition of prostaglandins and thromboxans production. Two types of COX exist, which are COX-1 and COX-2. The COX-1 is an enzyme involved in tissue homeostasis. The COX-2 is considered as being the enzyme that produces the mediators of the inflammation. In the treatment of inflammation with NSAIDs, should assess the risk-benefit ratio. It is vital, check the product information, based on the safety profile of each one and taking into account the individual risk factors of the patient, such as gastrointestinal, renal and cardiovascular.

Keywords: Non-Steroidal Anti-Inflammatory and Cyclooxygenase.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais
AIES	Anti-inflamatórios esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CLASS	Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study
COX	Ciclooxigenase
FDA	Food and Drugs Administration
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PG's	Prostaglandinas

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3 METODOLOGIA	12
4 REVISÃO DE LITERATURA	13
4.1 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS	13
4.2 COX-1 E COX-2	16
4.3 AINES INIBIDORES NÃO-SELETIVOS DA COX	16
4.3.1 Aines Inibidores seletivos da Cox	17
4.4 EFEITOS SOBRE AS FUNÇÕES RENAIIS, GASTRINTESTINAIS CARDIOVASCULARES	18
CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	23

INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não esteróides (AINES) são fármacos utilizados contra inflamações, como analgésicos, antipiréticos e também como antitrombóticos, em dores pós operatórias, artrite reumatóide, inflamações musculares e osteoartrites. Possui um grande poder antiinflamatório que se baseia principalmente em inibir a atuação da cicloxigenase sobre o ácido araquidônico, impedindo assim a biossíntese da prostaglandina, além da formação da prostaciclina, tromboxano e leucotrienos (WAGNER; KHANNA; FURST, 2006).

Existem atualmente no mercado mais de 50 antiinflamatórios, porém nenhum deles é considerado totalmente seguro por produzirem inúmeros efeitos colaterais se usados regularmente e de forma irresponsável (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004).

O projeto em torno destes fármacos além de expor dados funcionais e a forma de atuação dessa classe de medicamentos, tem como função principal alertar para os riscos do seu uso contínuo, contribuindo com dados sobre os riscos gástricos, renais e em menor escala sobre possíveis eventos cardiovasculares observados em pacientes que fizeram o uso de AINES a curto e a longo prazo, expondo fatores de risco como a chegada da terceira idade e a presença de complicações prévias no paciente (RUIZ; MANTECÓN; LIÓN, 2002).

A falta de informação faz com que os antiinflamatórios sejam utilizados de forma indiscriminada, sem considerar que outros problemas de saúde podem estar sendo desenvolvidos ou agravados pelo seu uso. Sendo o farmacêutico um profissional diretamente envolvido na dispensação destes medicamentos, que não possui um controle rígido pela ANVISA e a maioria deles não necessita de receita de controle especial para serem adquiridos, é de suma importância que a conscientização de todos sobre os riscos das indicações destes medicamentos. É imprescindível que o profissional analise cada caso, em especial o usuário crônico, para o uso do anti-inflamatório correto a fim de diminuir os possíveis efeitos indesejados (AGÊNCIA..., 2006).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre os antiinflamatórios não-esteróides (AINES) e sobre alguns efeitos indesejados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Revisar a definição e classificação dos AINES, assim como seu mecanismo de ação;
- ✓ Listar os principais tipos de AINES;
- ✓ Descrever os efeitos desses fármacos sobre as funções renais, gastrintestinais e cardiovasculares.

3 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foram feitas pesquisas em artigos científicos nos meses de fevereiro a outubro, onde foram utilizadas palavras chaves como AINES, COX, entre os anos de 1998 a 2011. A pesquisa foi realizada em sites de artigos científicos nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde (www.saudepublica.bvs.br), em literatura científica, portal de bases bibliográficas; portal da Scielo Brasil (<http://www.scielo.br>), portal da ANVISA e livros de Farmacologia.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS (AINES)

Entende-se como processo inflamatório a resposta a um estímulo nocivo, seja esse estímulo provocado por infecções, lesões físicas ou anticorpos. Os sintomas comuns que acompanham o processo inflamatório são: dor, febre, edema, entre outros (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006).

AINES são antiinflamatórios não-esteroidais que possuem a capacidade de suprimir os sinais e sintomas da inflamação. Além disso, essas drogas também exercem efeitos antipiréticos, analgésicos e podem-se dizer antitrombóticos. Sendo assim, os AINES são os medicamentos mais prescritos para o tratamento da dor e febre e, em tratamentos contra artrite reumatóide e gota (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004).

Os AINES são inibidores das cicloxigenases (COX). Atualmente são classificados em seletivos da COX-1, não-seletivos, seletivos da COX-2 e altamente seletivos da COX-2 (WAGNER; KHANNA; FURST, 2006). Os principais AINES e de uso corriqueiro estão listados na Figura 1.

<i>Inibidores seletivos da COX-1</i>
Aspirina (em baixas doses)
<i>Inibidores não seletivos da COX</i>
Aspirina (em altas doses), piroxicam, indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, nabumetona
<i>Inibidores seletivos da COX-2</i>
Meloxicam, etodolaco, nimesulida, salicilato
<i>Inibidores altamente seletivos da COX-2</i>
Celecoxibe, paracoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe

Figura 1 - Classificação dos AINES quanto à seletividade

Fonte: MONTEIRO et al., (2008)

Os AINES diferem basicamente dos antiinflamatórios esteroidais (AIES) pelo mecanismo, sitio de ação e pela sua estrutura, por não conter o anel esteróide presente nos AIES, como mostra a Figura 3. Os AIES, chamados corticóides, são

hormônios produzidos nas glândulas supra-renais, possuem ação mais ampla, sendo mais potentes contra inflamações mais graves (MENEZES et al., 2009).

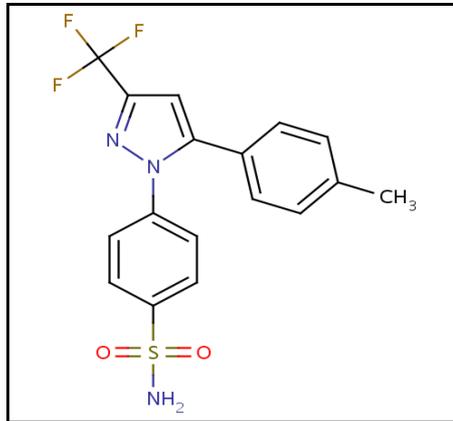


Figura 2- Fórmula Estrutural de um Celecoxibe-AINE
Fonte: DRUG..., (2011a)

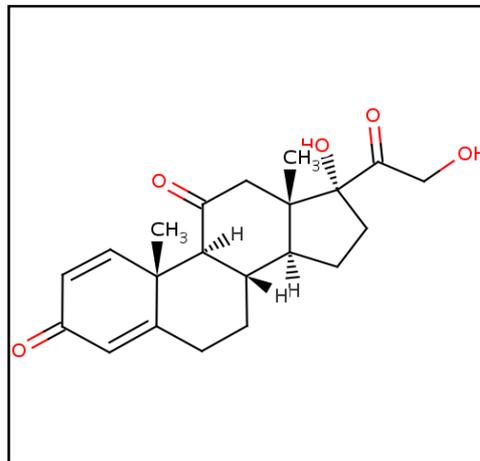


Figura 3- Fórmula Estrutural de um Prednisona- AIE
Fonte: DRUG..., (2011b)

A ação analgésica dos AINES é considerada fraca, embora em algumas situações do pós-operatório pode ser mais eficaz que os analgésicos opióides. Provavelmente todos os AINES são eficazes na artrite reumatóide, osteoartrite e gota. A Aspirina é considerada o AINES original, servindo como base para a criação de outros antiinflamatórios. É um inibidor não seletivo de ambas as isoformas de COX, produzindo efeitos analgésicos, antiinflamatórios, antipiréticos e

antitrombóticos. É amplamente utilizada como anti-agregante plaquetário, pois inibe as prostaglandinas (PG's) presentes nas plaquetas e a formação do tromboxano, responsável pela agregação plaquetária. Durante anos de uso da aspirina, percebeu-se que apresentava muitos efeitos adversos, principalmente gastrintestinais. Foram desenvolvidos assim inúmeros outros antiinflamatórios com toxicidade reduzida (BUSCARIOLO, 2004; BERNARDI; MOREIRA, 2004).

Os AINES, em sua maioria, são altamente metabolizados, e a excreção renal é a via mais importante de eliminação. São bem absorvidos, e a sua biodisponibilidade não é significativamente alterada pela presença de alimentos. A grande maioria deles liga-se altamente às proteínas, geralmente a albumina (WAGNER; KHANNA; FURST, 2006).

Os AINES diferem estruturalmente uns dos outros. Entretanto, seu mecanismo de ação possui características semelhantes, atribuídas, em grande parte, ao bloqueio da síntese das PGs. A Figura 4 mostra resumidamente o mecanismo de ação dos AINES. (MINOSSI et al., 1998).

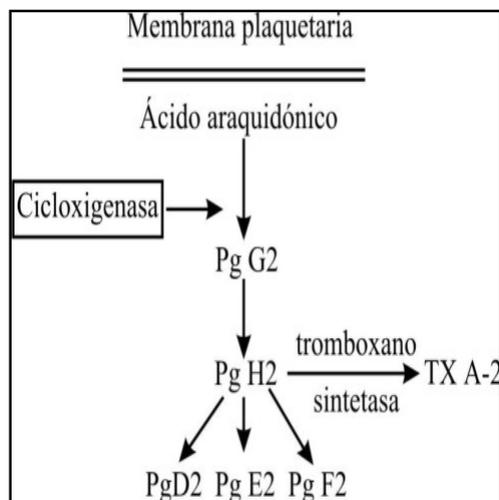


Figura 4 - Mecanismo de Ação dos AINES
Fonte: RUIZ;MANTECON; LEON, (2002)

Os principais efeitos terapêuticos dos AINES se devem a inibição das atividades enzimáticas envolvidas na síntese das PGs (BUSCARIOLO, 2004).

O bloqueio das PGs é decorrente da ação destes fármacos sobre a COX, causando sua inibição específica e conseqüente redução da transformação do ácido araquidônico em PGs. Também ocorre o bloqueio na síntese das prostaciclina e tromboxano (RUIZ; MANTECÓN; LEÓN, 2002).

4.2 COX-1 E COX-2

São conhecidas duas formas de enzimas cicloxigenases: a COX-1, que é considerada uma isoforma constitutiva encontrada na maioria das células e tecidos; e a COX-2 que é a forma induzível responsável pela resposta inflamatória, expressa também em certas áreas renais e cerebrais. A COX-1 auxilia na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, agregação plaquetária e modulação do fluxo plasmático renal. Apenas a COX-1 é expressa constitutivamente no estômago. Inibindo essa isoenzima, os AINES podem deixar estômago e outros órgãos desprotegidos, causando assim os efeitos colaterais (BUSCARIOLO, 2004).

A COX-2 é geralmente indetectável na maioria dos tecidos, tem sua expressão aumentada em processos inflamatórios. Está diretamente ligada à adaptação do organismo, como a secreção de renina, substância essencial no controle da excreção de sódio pelo organismo. A COX-2 está ligada também à proteção vascular e ao metabolismo ósseo. A aspirina tem a capacidade de inibir as duas formas de COX de uma maneira irreversível, afetando as plaquetas que são sensíveis ao efeito prolongado desse fármaco. Ao contrário da aspirina, a maioria dos AINES, que é representada por ácidos fracos, são inibidores reversíveis da COX (MONTEIRO et al., 2008; BUSCARIOLO, 2004).

A descoberta da COX-2, por volta de 1991, fez com que grandes laboratórios se mobilizassem para produzir inibidores seletivos para essas enzimas. Entre esses principais inibidores destacam-se o meloxicam, piroxicam, nimesulida e o celecoxib (BATLOUNI, 2010).

4.3 AINES INIBIDORES NÃO-SELETIVOS DA COX-2

A aspirina é considerada um inibidor não-seletivo de ambas as isoformas de COX. Atualmente teve seu valor diminuído em relação aos AINES mais novos, e raramente é utilizada como antiinflamatório, sendo bastante utilizada como antitrombótico. Seu uso como antitrombótico se deve ao fato de aumentar o tempo de coagulação, diminuindo a agregação plaquetária, pois aumentam o tempo de coagulação sanguínea, pelo fato de inibirem a produção de tromboxanos, responsáveis pela agregação das plaquetas. São conhecidos por apresentarem

inúmeros efeitos adversos, principalmente gastrintestinais (WAGNER; KHANNA; FURST, 2006).

Devido a esses efeitos adversos, procuraram-se sintetizar outras substâncias com menores riscos, com o objetivo de diminuir a toxicidade que acometia vários sistemas do organismo (MONTEIRO et al., 2008).

Além da aspirina muitos AINES não seletivos, que inibem tanto a COX-1 como a COX-2 foram desenvolvidos antes da criação dos inibidores seletivos da COX-2. Entre os não-seletivos de escolha destacam-se o diclofenaco, piroxicam, ibuprofeno e a indometacina. São utilizados habitualmente em condições reumáticas, como os casos de gota e artrite reumatóide (MULLER et al., 2004).

4.3.1 Aines inibidores seletivos da COX

Em relação a inibidores seletivos da COX 1, a aspirina, o piroxicam e a indometacina mostraram-se levemente mais eficazes, enquanto ibuprofeno inibe quase que igualmente ambas as enzimas. Em relação à eficácia dos fármacos inibidores da COX-2, é igual àquela dos AINES mais antigos, mas a segurança gastrintestinal pode ser melhorada (WAGNER; KHANNA; FURST, 2006).

Os AINES tradicionais apresentavam sérios efeitos adversos, a médio ou longo prazo. De forma constante, todos traziam sérios transtornos gástricos e intestinais. Os rins também sofriam sérias complicações que podiam levar a insuficiência renal (BATLOUNI, 2010).

Foi por causa desses efeitos que iniciou-se uma busca por novos medicamentos que mantivessem sua eficácia, mas tivessem uma margem de segurança maior em relação aos inconvenientes mencionados. A partir daí surgiram os chamados inibidores seletivos da COX-2. O primeiro antiinflamatório produzido a partir desse conceito foi o meloxicam, que inibia preferencialmente a COX-2 e mantinha um bloqueio parcial da COX-1. Muitos outros fármacos seletivos da COX-2 foram produzidos a partir daí (FOLLADOR; CHINZON; CHAHADE, 2004).

A diferença dessa classe de medicamentos está na capacidade de inativar seletivamente a ciclooxigenase induzível (COX-2), enzima indutora da síntese de PGs no local da inflamação, o que preserva a COX-1, que é a ciclooxigenase constitutiva, protetora do estômago e rins (CARVALHO; CARVALHO; SANTOS-RIOS, 2004).

Os AINES inibidores seletivos da COX-2, como por exemplo, os coxibs, mostraram-se tão eficazes quanto os não-seletivos, mas com diminuição dos efeitos gastrintestinais (WANNMACHER; BRENDEMEIER, 2004).

Os principais inibidores seletivos da COX-2 são: o celecoxib, etoricoxib, meloxicam, a nimesulida e o rofecoxib. O celecoxib é cerca de 10 a 20 vezes mais seletivo para a COX-2 do que para a COX-1. O meloxicam e a nimesulida inibem preferencialmente a COX-2, apesar de não serem tão seletivos quanto os coxibs. É um fármaco muito popular na Europa para tratamento de doenças reumáticas (WAGNER; KHANNA; FURST, 2006).

Estes medicamentos carecem de um grupo carboxílico encontrado na maioria dos AINES e, por isso, são capazes de orientar-se na enzima COX-2 de maneira seletiva. Apresentam baixa hidrossolubilidade, o que dificulta sua administração parenteral (MONTEIRO et al., 2008).

4.4 EFEITOS SOBRE AS FUNÇÕES RENAI, GASTRINTESTINAIS E CARDIOVASCULARES

Existem mais de 50 antiinflamatórios no mercado, mas nenhum deles é considerado ideal porque produzem inúmeros efeitos colaterais como os sobre as funções renais, gastrintestinais, cardiovasculares e até distúrbios hepáticos (WANNMACHER; BRENDEMEIER, 2004).

Todos os AINES têm tendência a causar efeitos adversos gastrintestinais que podem variar de dispepsia a sangramentos de estômago e duodeno, ou até mesmo úlceras. Geralmente esses efeitos ocorrem após um longo período de uso (MONTEIRO et al., 2008).

O principal motivo pelo qual os AINES causam efeitos maléficos no trato gastrintestinal é a inibição sistêmica da atividade da COX-1 da mucosa gastrintestinal. Ao inibirem a COX-1, os AINES impedem a síntese de PGs gástricas que servem como agentes citoprotetores da mucosa gástrica. A inibição da síntese de PGs, acarreta ao estômago uma maior suscetibilidade às lesões, o que levou a denominação de gastropatia por AINES (RUIZ; MONTECÓN; LEÓN, 2002).

Os efeitos gastrintestinais provocados pelo uso prolongado podem ser leves, como dispepsia e erosões gastrintestinais, até alcançar níveis mais sérios, como

anemia ferropriva e sangramento gastrointestinal severo. Em medicamentos como a indometacina e o diclofenaco observa-se sérios efeitos gástricos, como sangramentos gastrointestinal, ulcerações gástricas, dor abdominal, diarreia e até pancreatite (WAGNER; KHANNA; FURST, 2006).

Os salicilatos, mesmo em baixas concentrações podem produzir dor gástrica, náuseas e vômitos. O fato deve-se ao aumento da concentração ácida pela inibição da PGs, o que torna o estômago mais susceptível a irritação gástrica. Para reduzir esses efeitos as indústrias passaram a adicionar às fórmulas soluções tamponadas, evitando que esses fármacos acidifiquem ainda mais o estômago, já que seu pH é muito baixo. Essa medida melhora a administração por parte dos idosos que necessitam do uso contínuo desses medicamentos (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006).

Em pacientes com inflamações crônicas e que dependem do uso contínuo de AINES, a opção mais eficaz e satisfatória para impedir a ocorrência inicial de efeitos adversos, como úlceras gástricas, é a prescrição de um agente gastroprotetor. O omeprazol seria uma boa escolha de associação (YOMANS; SVEDBERG; NAESDAL, 2007).

O omeprazol é um pró-fármaco inibidor da bomba de prótons que causa uma supressão da secreção ácida, promove a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais. Necessita de um pH ácido para sua ativação (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006).

Os efeitos adversos dos AINES sobre a função renal também são motivos de alerta. Assim como nos distúrbios gástricos, os efeitos sobre a função renal estão diretamente ligados à redução da síntese de PGs induzida pelos AINES. As PGs são importantes moduladores fisiológicos do tônus vascular e equilíbrio hídrico dos rins, participam da reabsorção tubular de sódio e água. Além disso, as PGs agem preservando o fluxo renal sanguíneo e a filtração glomerular. A retenção de sódio ocorre em cerca de 25% dos pacientes e causa um aumento do volume do fluido extracelular e aumenta a pressão arterial. O aumento da pressão é mais evidenciado em pacientes já hipertensos (MICHELIN et al., 2006).

A inibição da síntese de PGs por AINES pode levar a uma isquemia renal, um declínio da pressão hidrostática glomerular e insuficiência renal. A lesão renal provocada por AINES pode ocasionar nefrite aguda e síndrome nefrótica, que pode ser encontrada em muitos pacientes tratados com esses medicamentos. Pacientes

afetados podem apresentar hematúria, proteinúria e um aumento agudo na creatinina plasmática. Hipercalemia é frequentemente associada ao seu uso contínuo (MONTEIRO et al., 2008).

As complicações renais induzidas pelos AINES são reversíveis com a supressão desses fármacos. Porém, em presença de condições adversas, em pessoas com algum distúrbio renal preexistente ou até mesmo em pacientes com idade avançada, podem provocar disfunção renal aguda e necrose papilar renal (MONTEIRO et al., 2008; FOLLADOR; CHINZON; CHAHADE, 2004).

Como mencionado anteriormente, os efeitos indesejáveis destes fármacos induziram uma busca por uma versão melhorada e seletiva que causasse menos toxicidade renal e gastrointestinal (MONTEIRO et al., 2008).

A partir daí foram desenvolvidos os inibidores seletivos da COX-2, como a nimesulida e posteriormente os inibidores altamente seletivos, com destaque para o celecoxib. No Brasil, esses medicamentos estão entre os mais prescritos pela sociedade médica (MOTA et al., 2010).

Em estudos realizados entre o celecoxib e AINES não-seletivos, o celecoxib mostrou ter uma boa relação entre custo, benefício e riscos. Manteve a terapêutica dos AINES convencionais e foi considerado mais seguro (FOLLADOR; CHINZON; CHAHADE, 2004).

Apesar de comprovada a melhora dos efeitos indesejados sobre o trato gastrointestinal e sobre a função renal, sem alteração da eficácia terapêutica, comprovou-se que os inibidores seletivos da COX-2 também apresentam alguns efeitos indesejados. No ano de 2000, um estudo conhecido como CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study) fez uma comparação entre o celecoxib, ibuprofeno e o diclofenaco. O estudo foi feito em pacientes com artrite reumatóide. O primeiro, um AINE altamente seletivo e os outros dois são antiinflamatórios não-seletivos. Apesar de muito contestado na época, o estudo demonstrou que no decorrer de seis meses o celecoxib mostrou redução dos efeitos gastrointestinais. Entretanto, ao ser analisado em um prazo maior, de doze meses, o celecoxib não diferiu significativamente do diclofenaco em relação a complicações de úlceras gastroduodenais (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004).

Estudos clínicos sugerem que a COX-2 é altamente expressada nos rins e é responsável pela manutenção da homeostase hidroeletrolítica. É possível que o celecoxib e o rofecoxib causem os mesmos efeitos na função renal que os AINES

não-seletivos, pois inibem em alta concentração a COX-2, responsável pela manutenção renal. O rim é um dos órgãos mais atingidos durante o tratamento com esses medicamentos, podendo causar falência renal em pacientes já portadores de lesão renal (MICHELIN et al., 2006).

O Brasil será até 2025, o sexto país com o maior número de pessoas idosas, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Estima-se que a população de idosos aumenta em 650 mil por ano no país. Com a chegada da terceira idade, a incidência de doenças crônicas, como artrite, passa a ser maior, o que torna o idoso um grande consumidor de medicamentos. Os AINES destacam-se como uma das classes mais prescritas para idosos. Portanto, uma farmacovigilância eficiente é necessária para esse grupo em específico (MOTA et al., 2010).

É possível que os antiinflamatórios sejam responsáveis por alguns eventos cardiovasculares. Estudos recentes fortaleceram evidências de que o celecoxib e o rofecoxib aumentem o risco de eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão e insuficiência cardíaca. Acredita-se que a cardiotoxicidade seja causada com maior incidência pelos seletivos da COX-2. A possível cardiotoxicidade do rofecoxib culminou com sua retirada do mercado em 2004 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Desde então, a ANVISA tem sido cautelosa em relação aos seletivos da COX-2, e recomenda que o cuidado quanto à prescrição dos coxibs seja extensível aos demais AINES (ARAÚJO et al., 2005; AGÊNCIA..., 2006). Tanto os coxibs como os AINES não seletivos devem ser usados nas doses eficazes mais baixas possíveis, afim de evitar possíveis efeitos adversos (AGÊNCIA..., 2006).

Em um estudo conduzido pela FDA (Food and Drugs Association), foi avaliado o risco-benefício do celecoxib. Concluiu-se que o medicamento aumenta o risco de eventos cardiovasculares. Mesmo assim, o fármaco foi autorizado a permanecer no mercado, mas deveria conter informações com algumas restrições ao consumidor e, só deveria ser usado por pacientes em que a dor não fosse amenizada pelos AINES comuns. Portanto, a prescrição dos seletivos para a COX-2 deve ser feita com cuidado, levando em consideração pacientes com uma grande intolerância aos não-seletivos, seja ela gástrica ou renal, para só assim prescrever os medicamentos da nova classe (ANTMAN et al., 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os AINES são considerados, atualmente, importante grupo de medicamentos, com ampla variedade de uso terapêutico, em diferentes áreas da medicina. Possuem uma associação significativa com a ocorrência de lesões gástricas, renais e cardíacas. No tratamento de processos inflamatórios com os AINES, deve-se avaliar o risco-benefício. É de fundamental importância, verificar as informações do produto, baseadas no perfil de segurança de cada um deles e levando-se em conta os fatores de risco individuais do paciente, como os gastrointestinais, renais e cardiovasculares.

Na escolha do tratamento com AINES, é fundamental avaliar cada paciente em si, levando-se em conta tanto o grau de inflamação quanto a susceptibilidade do indivíduo às complicações mencionadas neste trabalho.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA- ANVISA. Alerta SNVS. NuvigUfarm,n. 4, de 9 de novembro de 2006. **Publicações Farmacovigilância**, 2006. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/farmacovigilancia>> Acesso em: 06 set. 2011.

ANTMAN, Elliott M. et al. Use of NonsteroidalAntiinflammatory Drugs.An Update for Clinicians. A Scientific Statement From the American Heart Association. **Journal of the American Heart Association, Dallas, n. 115, p.1634-1642, 2007.**Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/115/12/1634.full>>. Acesso em: 03 set. 2011.

ARAÚJO, Leila. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 85, n. 3, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005001600016> Acesso em: 06 out. 2011

BATLOUNI, Michel. Antiinflamatórios não esteróides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 4, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010000400019&script=sci_arttext>. Acesso em: 06 out. 2011

BERNARDI, Patricia S.M; MOREIRA, Haroldo W. Análise dos traçados de ondas da agregação plaquetária em pacientes com doenças cardiovasculares em uso do ácido acetil salicílico comparados a doadores de sangue. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 26, n. 4, 2004. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842004000400003&lang=pt> Acesso em: 01 out. 2011.

BURKE, Anne; SMYTH, Emer; FITZGERALD, Garret A. Analgésicos-Antipiréticos; Farmacoterapia da Gota. In: BRUNTON, Laurence L; LAZO, John S; PARKER, Keith L. (Edit). **Goodman & GilmanAs Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006 p. 601-638.

BUSCARIOLO, Inês. Analgésicos-Antipiréticos e Antiinflamatórios. In: DELUCIA, Roberto; OLIVEIRA-FILHO, Ricardo M. **Farmacologia Integrada**. 2. ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora RevinterLtda, 2004. p. 334-341.

CARVALHO, Wilson A; CARVALHO, Rosemary D. S; SANTOS-RIOS, Fabrício. Analgésicos inibidores específicos da cicloxigenase- 2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 54, n. 4, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003470942004000300017&script=sci_arttext&tlng=es> Acesso em: 03 out. 2011.

DRUG BANK. Structure celecoxib. 2011a. Disponível em: <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00482>>. Acesso em: 09 nov. 2011.

DRUG BANK. StructurePrednisone. 2011b. Disponível em: <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00860>>. Acesso em: 09 nov. 2011.

FOLLADOR, Wilson; CHINZON, Décio; CHAHADE, Willian. Estudo Farmacoeconômico de AINES não seletivos versus Celecoxibe. **Revista Brasileira de Medicina**. [S.l.]: Moreira Jr Editora, p.665–671, 2004. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2812>. Acesso em: 08 abr. 2011.

MENEZES, Gustavo B. et al. Estudo da eficácia da associação entre dexametasona, piroxicam, cianocobalamina e orfenadrina (Rheumafim) em modelos experimentais de inflamação em ratos. **OdontologiaClín. – Cientific**, Recife, p. 319-324, 2009. Disponível em: <<http://www.cro-pe.org.br/revista/v8n4/6.pdf>> Acesso em: 09 set. 2011.

MICHELIN, Aparecida F. et al. Toxicidade Renal de Inibidores Seletivos da Cicloxigenase-2: Celecoxib e Rofecoxib. **Revista Científica Médica**, Campinas, p. 321-332, 2006. Disponível em: <<http://www.puccampinas.edu.br/centros/ccv/revcienciasmedicas/artigos/920.pdf>> Acesso em: 09 jun. 2011.

MINOSSI, J.G. et al. Ação do diclofenaco de sódio em anastomoses realizadas no intestino delgado de ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 13, n. 1, 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86501998000100006&script=sci_arttext>. Acesso em: 10 abr. 2011.

MOTA, P.M. et al. Estudo sobre a utilização de antiinflamatórios não-esteroidais prescritos em receitas para idosos da região Noroeste Paulista. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, p. 157-163, 2010. Disponível em: <http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1046/947> Acesso em: 18 set. 2010.

MONTEIRO, Elaine et al. Os Antiinflamatórios não esteroidais (AINES). **Temas de Reumatologia Clínica**. [S.l.]. v. 9, n. 2, p. 53-63, 2008. Disponível em: <<http://www.cerir.org.br/pdf/Aines.pdf>>. Acesso em: 01 abr. 2011.

MULLER, Cláudia R. et al. Degradação e Estabilização do Diclofenaco em Nanocápsulas Poliméricas. **Química Nova**. [S.l.]. v. 27, n. 4, p. 555-560, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v27n4/20795.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2011.

RUIZ, Andrés A; MANTECÓN, Ana Marta L; LEÓN, Ileana G. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Consideraciones para su uso estomatológico. **Revista Cubana de Estomatologia**, Ciudad de La Habana, v. 39, n.2, 2002. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75072002000200004&script=sci_arttext> Acesso em: 05 out. 2011.

WANNMACHER, Lenita; BREDEMEIER, Markus. Antiinflamatórios não-esteróides: uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase2. **Uso Racional de Medicamentos**, Brasília, v. 1, n. 2, 2004. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_URM_ANF_0104.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2011.

WAGNER, William; KHANNA, Puja; FURST, Daniel E. Antiinflamatórios não-esteróides, Fármacos Anti-reumáticos Modificadores da Doença, Analgésicos Não-opioides e Fármacos Utilizados na Gota. In: KATZUNG, Bertram G. (Edit). **Farmacologia Básica e Clínica**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA, 2006. p. 481-504.

YEOMANS, N.D; SVEDBERG, L-E; NAESDAL, J. A terapia com ranitidina é suficiente para a cura de úlceras pépticas associadas ao uso de fármacos antiinflamatórios não-esteroidais?. **Gastroenterologia**. [S.l.]: Informe Aparenza, p. 1-4, 2007. Disponível em: <http://www.dohmsweb.net/apparenza/informes/172_gastroenterologia_art_tec.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2011.