

# Aumento de complicações gastrointestinais devido ao uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais e polifarmácia

Mariana Cabral de Oliveira Cardoso<sup>1</sup>; Ana Flávia Cândido Barbosa<sup>1</sup>; Gabriela Pereira Duarte<sup>1</sup>; Lara Costa Curado Freitas<sup>1</sup>; Maria Luiza Silva Teixeira<sup>1</sup>; Jalsi Tacon Arruda<sup>2</sup>.

1. Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

**RESUMO:** Os anti-inflamatório são usados para amenizar ou impedir reação de inflamação, além disso possuem duas classes, sendo elas os esteroides e os não esteroides (AINEs). Os AINEs agem inibindo a ciclo-oxigenase (COX) e são um dos fármacos mais prescritos no mundo para controle da dor. Entretanto, o uso prolongado ou em altas doses pode ter efeitos deletérios, impedindo funções não relacionado à inflamação, como a citoproteção da isoenzima, que previne gastropatias. Ademais, é usado frequentemente em associação com outros fármacos, caracterizando polifarmácia, principalmente em idosos, que se apresentam efeitos adversos potencializados. Logo o presente estudo tem como objetivo analisar e descrever os efeitos do uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais, sua associação com a polifarmácia e as consequências gastropáticas relacionadas a isso. O trabalho é uma revisão integrativa, realizada de forma descritiva de informações compiladas de bases de dados, para a seleção dos artigos foram usados os descritores “gastrointestinal diseases” AND “drug effects” e as palavras chaves “anti-inflamatório” e “polifarmácia”, entre os anos de 2010 a 2019. Tais fármacos são precursores ao causar deficiência de prostaglandinas pela inibição da COX, não deixando ocorrer a cicatrização, o que pode causar hemorragia gastrointestinal oculta ou evidente nas fezes, desconforto gástrico, dispepsia, diarreia e doenças inflamatórias, dentre outros sintomas. Além disso os AINEs estão intimamente ligados ao risco de desenvolver doença de Crohn, aumentando, também, em 2x, a chance para desenvolver colite. Os estudos demonstraram que existe relação desses medicamentos com complicações gastrointestinais, principalmente em polifarmácia, presente em especial na população idosa. Assim, definiu-se que indivíduos do sexo masculino, maiores de 75 anos e usuários de AINEs são pacientes com características para a alta suscetibilidade do desenvolvimento de patologias gástricas. Desse modo, o estudo fomenta uma maior atenção dos profissionais de saúde a fim de evitar a potencialização do risco dessas complicações gastrointestinais.

**Palavras-chave:**  
Anti-inflamatório.  
AINEs.  
Gastropatias.  
Poli-farmácia.

## INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios são fármacos que interferem na síntese de eicosanoides, ou seja, possuem a capacidade de amenizar ou impedir uma reação de inflamação. São divididos em duas classes principais: os anti-inflamatórios esteroidais (AIE), e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE). O que diferencia essas duas classes é a base estrutural da molécula, os AIEs possuem o corticoide que mimetiza os efeitos do hormônio cortisol, como também alteram a transcrição de genes e supre a cascata inflamatória (BRUNTON et al, 2012).

Os AINEs são fármacos inibidores da via da ciclo-oxigenase (COX) e estão dentre os medicamentos com maior frequência de prescrição (GOLAN et al., 2014). Atualmente, é possível encontrar no mercado farmacêutico mais de 50 tipos diferentes de AINEs que podem ser utilizados tanto para o tratamento de dores crônicas quanto moderadas (SANDOVAL et al, 2017). Tais substâncias são importantes em decorrência das suas propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas combinadas. Limite-se, assim, através da inibição da produção de eicosanoides pró-inflamatórios mediada pela COX, a extensão da inflamação, febre e dor (BRUNTON et al, 2012).

Em relação a isso, tem-se que a atividade antipirética do fármaco que mantém íntima relação com a capacidade de reduzir os níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Contudo, esse efeito diminui apenas os sinais de resposta inflamatória, não revertendo, necessariamente, o processo inflamatório em si (GOLAN et al., 2014). A atividade do AINE bloqueia o canal hidrofóbico onde se liga o substrato ácido araquidônico, impedindo a conversão em prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>). Desse modo, tem-se que os AINEs tradicionais bloqueiam tanto a ciclo-oxigenase 1 (COX-1) quanto a ciclo-oxigenas 2 (COX-2), em diferentes graus. Contudo, o uso indiscriminado ou em altas doses traz efeitos deletérios ao usuário (BRUNTON et al, 2012).

Diante disso, é importante salientar que dentro deste grupo, de efeitos indesejados, está a supressão da função citoprotetora da isoenzima COX-1, o que gera importantes gastropatias induzidas por AINEs. Esta é a causa mais comum das lesões gastroduodenais descritas na literatura (FREITAS, 2013). Ademais, a utilização para o alívio da dor crônica pode ser feita de maneira individual ou em associação, o que pode trazer benefícios já que o seu uso não causa depressão respiratória e dependência, diferentemente dos opioides. Em contrapartida, o seu uso isolado, em grandes doses ou em pacientes susceptíveis, pode induzir importantes reações adversas (FIGUEIREDO, 2015).

Não obstante, sutis diferenças estruturais entre essas isoenzimas permitiram o desenvolvimento de fármacos que atuassem melhor em COX-2 do que em COX-1. Hipoteticamente, tal desenvolvimento farmacêutico apresenta uma vantagem ao impedir os mediadores químicos da inflamação, mantendo os efeitos citoprotetores da COX-1. Todavia, apesar de COX-2 não apresentar as ações antiplaquetárias de COX-1, traz consigo um perfil de segurança inserto sobre o aumento na trombogenicidade pela diminuição da formação de prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>). Além disso, há outros fatores correlacionados as

doenças cardiovasculares, cicatrização, angiogênese e resolução da inflamação, o que impede ou dificulta sua aprovação pelos órgãos reguladores (GOLAN et al., 2014).

A vista disso, e levando em consideração a alta prevalência da prescrição e da associação medicamentosa entre os AINEs e demais fármacos, o que pode caracterizar a polifarmácia, tem-se uma importante questão a ser discutida. A polifarmácia, no entanto, pode ser caracterizada, segundo Carlson (1996) como o uso concomitante de cinco ou mais fármacos, ou, segundo Hajjar (2012) relaciona-se, apenas com os medicamentos utilizados sem prescrição médica, ou em altas doses.

Independente da classificação, essa associação, quando incidente sobre um grupo cuja faixa etária é superior a 60 anos, é responsável pela potencialização dos efeitos adversos, o que envolve tanto os danos direto à mucosa, pela diminuição na produção de prostaglandinas, quanto os efeitos indiretos pelo metabolismo. Sendo a causa etiológica da maioria das gastropatias existentes, apresentando como sintomas mais evidentes a dispepsia, diarreia, náuseas e vômitos, que podem estar relacionadas à lesão superficial da mucosa, úlceras endoscópicas e úlceras clínicas, caracterizando, assim, as lesões mais induzidas por AINE (FIGUEIREDO, 2015).

Isto posto, o presente estudo tem por objetivo analisar e descrever os efeitos do uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais, sua associação com a polifarmácia e as consequências gastropáticas relacionadas.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, realizado de forma descritiva, no qual foram compilados dados de diversos estudos publicados. Desse modo, a pesquisa foi sistematizada iniciando com a definição do tema; escolha da questão norteadora, e posterior busca das informações na literatura. As buscas foram realizadas nas bases de dados: Public Medlines (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Ovid, Science Direct, Cochrane e Medlines. Foram utilizados os descritores “gastrointestinal diseases” AND “drug effects” e as palavras-chaves “anti-inflamatório” e “polifarmácia”, em inglês ou português. Como critérios de inclusão, foram selecionados os estudos publicados entre 2010 a 2019, de acordo com a relevância temática. Dessa forma, 20 artigos foram obtidos no levantamento bibliográfico disponível online e, ademais, a coleta de dados utilizou também fontes secundárias de livros da área. Assim, a partir desses dados pode ser realizada uma aferição tanto dos efeitos positivos quanto negativos referentes ao tema em estudo.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A revisão dos estudos corroborou e ratificou a hipótese da associação do uso de AINEs com as complicações gastrointestinais, sobretudo nas situações em que essa classe de medicamentos é utilizada concomitantemente com outras medicações. Nessa perspectiva, foi possível observar o aumento de desfechos gastrointestinais adversos em virtude de interações medicamentosas, principalmente em idosos que utilizam com maior frequência, por exemplo, fármacos para alterações cardiovasculares (BRANCO et al., 2013) caracterizando a polifarmácia geriátrica (NASCIMENTO et al., 2017).

Por outro lado, em casos pontuais, nota-se uma mitigação de alguns desfechos gastrointestinais com o uso associado de AINEs. Resultados de um estudo randomizado duplo-cego apontam que a dose dupla de famotidina com ibuprofeno diminuíram as úlceras gástricas superiores em comparação com o uso individual de ibuprofeno (LAINE et al., 2012). Outra pesquisa revelou o aumento da incidência de úlceras gastroduodenais em pacientes usuários de aspirinas, em baixas doses a longo prazo sem associação com a famotidina - droga anti-úlceras - (IWAMOTO et al., 2013). Ao que concerne aos fatores de risco para complicações gastrointestinais decorrentes do uso de AINEs, além das interações medicamentosas outros estudos considera-se o aumento da idade ( $\geq 65$  anos), o uso concomitante de esteroides e anticoagulantes sistêmicos, tabagismo, úlcera gastrointestinal prévia e histórico de doença cardiovascular (LEE et al., 2011).

Identificou-se, ainda, que idosos do sexo masculino com média de 75 anos, usuários de AINEs, caracterizam um grupo com alta suscetibilidade para desenvolver distúrbios gastrointestinais relacionados ao uso desses medicamentos. Os AINEs atuam como precursores de lesões ulcerativas em pacientes idosos promovendo uma deficiência de prostaglandinas e inibição das ciclo-oxigenases, as quais exercem efeitos prejudiciais na cicatrização das úlceras. Nesse sentido, os níveis de prostaglandina diminuíram dependentemente da dose de AINEs no tecido gástrico e o grau de redução foi observado tanto pela COX-1 quanto pela COX-2 (COLUCCI et al., 2012).

Um estudo ao analisar 60 pacientes com sangramento gastrointestinal superior por úlcera péptica, com idade média de 75 anos e 67% consumindo de AINEs, em comparação a 60 controles com úlcera péptica sem sangramento investigando lesões na mucosa do intestino delgado por endoscopia com cápsula de vídeo. Identificou que 95% desses pacientes que consumiam AINEs apresentavam erosões e 55% apresentavam úlceras no intestino delgado (TSIBOURIS et al., 2014).

Outro estudo apontou que a chance de a prescrição de AINEs ser inadequada é maior na população masculina e com idade superior a 75 anos, de modo que a incidência de hemorragia gastrointestinal é de 2,3% mais relevante por se tratar do efeito adverso mais grave desse tipo de medicação (CANO et al., 2019). Tal estudo vai ao encontro da caracterização do grupo de alta suscetibilidade para o desenvolvimento de gastropatias.

Ademais, a administração de AINEs via subcutânea em ratos, como a indometacina, flurbiprofeno e naproxeno, em doses de 30, 20 e 40 mg/kg, respectivamente, produziram maiores danos no

estômago, os quais puderam ser atenuados a partir da concentração de prostaglandina na mucosa (TAKEUCHI, 2012). Contudo, os danos gástricos induzidos por indometacina, podem ser evitados com um antissoro ou antineutrófilo, visto que a infiltração de neutrófilos pode ocorrer posteriormente a hiperomotilidade gástrica agregando prejuízo maior ao trato gastrointestinal. Porém, esse processo não é eficaz para todos os AINEs pela constituição de uma falha na interação medicamentosa (TAKEUCHI, 2012).

As complicações no trato gastrointestinal superior relacionadas ao uso de AINEs já são bem conhecidas e estabelecidas na literatura. Entretanto, pouco ainda se sabe sobre os efeitos desses medicamentos no intestino. Nos últimos anos, em função do avanço nos exames de imagem, é notável o aparecimento de enteropatias e lesões intestinais relacionadas ao uso de AINEs. É nesse âmbito que os eventos correspondem a 40% das alterações no trato gastrointestinal mais inferior em pacientes que fazem uso de AINEs (LIM, 2012). Dessa forma, considerando a evolução dessa condição clínica, é pertinente ressaltar que a principal manifestação sintomatológica das enteropatias induzidas por AINEs é a hemorragia gastrointestinal oculta ou evidente nas fezes (LEE et al, 2011).

A enteropatia por AINEs se difere das gastropatias, de modo que ocorre em três etapas: primeiro, pelo dano nas mitocôndrias epiteliais da mucosa intestinal. Após, esse dano leva a ruptura das junções intercelulares, o que aumenta a permeabilidade da mucosa no intestino e, por fim, a barreira mucosa fica enfraquecida e suscetível a ação de enzimas, toxinas, ácidos e bactérias, os quais podem lesionar a parede mucosa (LIM, 2012).

Além do mais, para salientar o risco de sangramento em pacientes que utilizaram anti-inflamatórios não-esteroidais, foi feito um estudo caso-controle, dividido entre 1008 controles e 1008 casos de hemorragias. Os resultados indicaram que 55,9% foram acometidos no trato gastrointestinal superior e 41,2% no inferior, além de que 24,3% dos casos haviam tomado pelo menos 1 tipo de AINE na semana anterior a primeira evidência de evento hemorrágico gastrointestinal em comparação com 16,8% entre os controles (LANAS et al., 2012). Os casos haviam utilizado AINEs com maior frequência que os controle (aspirina de baixa dose, aspirina antiplaquetária, anticoagulantes) e, no geral, o uso de AINEs foi indubitavelmente, associado ao aumento do risco de sangramento.

Os AINEs podem, ainda, atuar de maneira deletéria no intestino ao interromper a homeostase intestinal, por inibir o fluxo autofágico nas células epiteliais intestinais. Isso foi demonstrado no estudo ao identificar os marcadores autofágicos p62 e LC3, marcadores da conclusão da autofagia, no intestino de camundongos tratados com indometacina (CHAMOUN-EMANUELLI et al., 2019). Esse experimento mostrou que inibir esse fluxo induz danos a mucosa do intestino delgado, sendo danos semelhantes ao das enteropatias causadas por AINEs. É importante citar outro sintoma, como a doença no diafragma, um sinal particular para as estenoses de intestino induzidas por esses medicamentos, marcados por lesões estenóticas que se aglomeram e estreitam o lúmen intestinal (CHAMOUN-EMANUELLI et al., 2019).

Além disso, as análises dos estudos indicam que a ação dos AINEs por inibição das enzimas COXs e interrupção da síntese de prostaglandinas (protetoras da mucosa gástrica) produz um amplo espectro de distúrbios que são classificados em leves, moderados e graves. Dentre esses desfechos cabe ressaltar, então, o desconforto gástrico, a dispepsia, náuseas, vômitos, hemorragias, diarreia e doenças inflamatórias (AQUINO et al., 2017).

Para além dessas complicações, destaca-se também a íntima relação das colites e da etiologia da doença de Crohn com os AINEs. Se, portanto, restava alguma dúvida da exacerbação da colite pela inibição das prostaglandinas (TANAKA et al., 2009), essa problemática parece ter sido sanada em outro estudo que demonstra risco 2 vezes maior de desenvolvimento de colite em usuários de aspirina, além do risco 6 vezes maior para desenvolver a doença de Crohn nesses indivíduos (CHAN et al., 2011).

Além disso, o uso de aspirina mostrou um aumento do risco de desenvolvimento de úlcera semelhante ao observado no uso de AINEs (LANAS et al., 2012). Também, pacientes com doenças inflamatórias intestinais estarão mais suscetíveis a desenvolver esses distúrbios, já que os esquemas de tratamento complexo para doenças inflamatórias intestinais e o uso da aspirina para tratar as sequelas resultaram em representativa prática da polifarmácia por esses pacientes (JESSIE et al., 2013).

Diante do que foi exposto, é importante fazer uso de forma cautelosa de AINEs, além de uma maior atenção do profissional de saúde para o uso de inibidores seletivos da COX-2 em pacientes com riscos elevados. É necessário também autoconsciência do paciente sobre seus medicamentos em uso, campanhas governamentais a fim de promover o consentimento informado quanto a utilização dessa classe medicamentosa (LANAS et al., 2012), além do uso de gastroprotetores, merecendo destaque o omeprazol, pantoprazol, esomeprazol e dexlansoprazol (VELASCO-ZAMORA; GÓMES-REYES; USCANGA; 2016).

## CONCLUSÃO

Ao analisar cada um dos estudos selecionados, foi possível averiguar a presença de um elevado índice de polifarmácia, principalmente na população idosa, resultando, assim, em uma maior vulnerabilidade e possíveis complicações relacionadas a essa prática. Ademais, essa ação requer maior atenção dos profissionais de saúde, vez que é responsável pela potencialização do risco dos efeitos adversos dos fármacos; pela diminuição/aumento da sua ação; pelo aumento expressivo das possibilidades de interações medicamentosas, o que está intimamente associado ao aumento do risco de complicações gastrointestinais significativas, principalmente em pacientes com histórico de doença gastrointestinais. Além disso, alguns dos artigos trazem as consequências do uso de AINEs para o sistema digestório divididas em categorias que variam de leves a graves, fato que deixa claro que o uso pode trazer prejuízos em diferentes graus de complexidade.

## REFERÊNCIAS

- AQUINO, A. et al. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e seus efeitos gastrointestinais. Campina Grande, Faculdade de Medicina de Campina Grande: **II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**. ANAIS, p.1-8, 2017.
- BRUNTON, B. A. et al. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- CANO, J. et al. Hemorragia digestiva y prescripción potencialmente inadecuada de AINEs em mayores de 65 años. **Revista Española de Salud Pública**. Murcia,Espanha, v.92, 2019.
- CARLSON, J. E. Perils of polypharmacy: 10 steps to prudent prescribing. **Geriatrics**. Texas, v. 51, p. 26 – 35, 2006.
- CASTEL-BRANCO et al. As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 79 – 87.
- CHAMON-EMANUELLI, A. M. et al. NSAIDs disrupt intestinal homeostasis by supressing macroautophagy in intestinal epitelial cells. **Scientific Reports.**, v. 9, p. 1453, 2019.
- CHAN, S. et al. Aspirin in the etiology of Crohn’s disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study. **Alimentary pharmacology and therapeutics**. Norwich, n. 34 p. 649-655, 2011.
- COLUCCI, R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 plays a role in the impairing effects of cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. Pisa, v. 342, n. 1, p. 140-149, 2012.
- FIGUEIREDO, W. L. M; ALVES, T. C. A. **Uso dos anti-inflamatórios não esteroides no controle da dor aguda: revisão sistemática**. **Revista de Neurociências**. Salvador, v.23, p. 463 – 467, 2015.
- FREITAS, E. V., et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- GOLAN, D. E., et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- HAJJAR, E. R.; SHAH, B. M. Adverse reactions, and geriatric syndromes. **Clin Geriatr Med**. Philadelphia, v. 28, p. 173 - 86, 2012
- IWAMOTO, J. et al. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. Department of Gastroenterology, **World Journal of Gastroenterology**. Tokyo, v.19, n. 11, p. 1673-1682, 2013.
- JESSIE, P. B; et al. The Burden of Comedication Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm Bowel Dis**. Oxford, v. 19, p. 2725 – 2736, 2013.
- LAINE, L. et al. Double-blind ramdomized trials of single-tablet ibuprofen/ high-dose famotidine vs. Ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. **Am. J. Gastroenterology**. New Haven, Connecticut, v.107, p. 379-386, 2012.

LANAS, A. et al. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. **Gastroenterología y Hepatología**. Zaragoza, v.13, n. 35, p. 35 - 42, 2012.

LEE, S. et al. Prescription Pattern of NSAIDs and the Prevalence of NSAID-Induced Gastrointestinal Risk Factors of Orthopedic patients in Clinical Practice in Korea. **J Korean Med Sci**. Seoul, v.26, p. 561-567, 2011.  
LIM, Y. J.; CHANG-HUN, Y. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy. **Clinical Endoscopy**. ZXXXX, v. 45, n. 2, p. 138 – 144, 2012.

NASCIMENTO, R. C. R. M., et al. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Revista Pública de Saúde**. São Paulo, v. 51, n. suppl.2, p 19, 2017.

SANDOVAL, A. C., et al. O uso indiscriminado dos antiinflamatórios não esteroidais (AINES). **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente: FAEMA**. Ariquemes, v. 8, n. 2, 2017.

TAKEUCHI, K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. **World Journal of Gastroenterology**. Kyoto, v.18, n. 18 p. 2147-2160, 2012.

TANAKA, K.; et al. Inhibition of both COX-1 and COX-2 and resulting decrease in the level of prostaglandins E2 is responsible for non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) - dependent exacerbation of colitis. Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University: **European Journal of Pharmacology**. Japan, v. 603, n. 2009, p. 120-132, 2009.

TSIBOURIS, P.; et al. Small bowel ulcerative lesions are common in elderly NSAIDs users with peptic ulcer bleeding. Department of Gastroenterology, NIMTS General Hospital: **World Journal of Endoscopy**. Athens, v. 6, n. 12, p. 612-619, 2014.

VELASCO-ZAMORA J.; GÓMES-REYES E.; USCANGA L. Are the clinical guideline recommendation on gastroprotection being followed?: A review in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Revista de Gastroenterología de México**. Ciudad de México, México, v. 81, n. 3, p. 121-125, 2016.