

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

BRENDA KAROLAYNE DE ASSIS BARBOSA
MARIA VICTÓRIA SOARES BARROS DOS SANTOS
NICOLY KAROLLAYNE MACEDO DE SOUZA GOMES

**Uso indiscriminado de antiinflamatórios pela falta de conhecimento da
ação da Cox-1 com relação a hemorragias**

RECIFE/2025

**BRENDA KAROLAYNE DE ASSIS BARBOSA
MARIA VICTÓRIA SOARES BARROS DOS SANTOS
NICOLY KAROLLAYNE MACEDO DE SOUZA GOMES**

**Uso indiscriminado de antiinflamatórios pela falta de conhecimento da
ação da Cox-1 com relação a hemorragias**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC do Curso
de Bacharelado em farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA,
como parte dos requisitos para
conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Hugo Felix

RECIFE
2025

**BRENDA KAROLAYNE DE ASSIS BARBOSA
MARIA VICTÓRIA SOARES BARROS DOS SANTOS
NICOLY KAROLLAYNE MACEDO DE SOUZA GOMES**

**Uso indiscriminado de antiinflamatórios pela falta de conhecimento da
ação da Cox-1 com relação a hemorragias**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC do Curso de farmácia do
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientador – Titulação

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

AGRADECIMENTOS

Brenda Barbosa:

Chegar até aqui foi um desafio repleto de obstáculos, aprendizados e superações. Uma jornada intensa, marcada por noites em claro, dúvidas, esforço e, principalmente, muito amor. Por isso, é impossível não dedicar este momento às pessoas que foram fundamentais em cada passo dessa caminhada.

A Deus, que sempre esteve comigo. Obrigada por renovar minha fé a cada desafio e por colocar as pessoas certas no meu caminho. Sem Sua presença, nada disso seria possível.

À minha mãe, Rosa Assis, que sonhou meus sonhos comigo, esteve presente nos momentos mais difíceis e sempre segurou minha mão. Além de tudo, é minha rede de apoio mais sólida — cuida do meu filho com tanto amor para que eu pudesse estudar e lutar pelos meus objetivos. Sem ela, nada disso teria sido possível. Mãe, tudo o que sou e conquistei tem muito de você. Obrigada, de todo o meu coração.

Ao meu filho, Gabriel Assis, luz dos meus dias e razão de eu nunca ter desistido. Em cada cansaço e lágrima silenciosa, era seu rosto que me lembrava do propósito de tudo isso. Seu amor me deu força, e seu sorriso foi o combustível que me manteve firme até aqui. Que você cresça sabendo que foi parte essencial dessa conquista e que se orgulhe de mim tanto quanto eu me orgulho de ser sua mãe.

Ao meu marido, Robert Ricardo, meu porto seguro nos dias turbulentos. Obrigada por me incentivar a continuar, mesmo quando a exaustão e a dúvida me dominavam. Sua maneira firme, mas cheia de amor, de me trazer à realidade foi essencial para que eu mantivesse os pés no chão. Sou grata por ter você ao meu lado nessa caminhada.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho. Que este TCC não seja apenas um requisito acadêmico, mas uma semente de conscientização sobre o uso responsável de medicamentos.

Com gratidão no coração, encerro esta etapa da minha vida com a certeza de que não cheguei até aqui sozinha.

Maria Victória:

Paulo Coelho um dia disse que "quando você quer alguma coisa, todo o universo conspira para que você realize o seu desejo". Posso dizer que o caminho não foi nada fácil, e um pouco mais longo do que previsto, mas finalmente estou diante do fim de um ciclo que me moldou como pessoa e vem me ensinando que o esforço compensa e dignifica.

Agradeço, primeiramente, às duas pessoas que tornaram todo o meu sonho possível: minha mãe, Karla Barros e minha avó, Severina Auricélia. Todos os desafios enfrentados para me proporcionar a melhor educação possível foi e sempre será o maior ato de amor que elas poderiam fazer por mim. Apesar dos desafios enfrentados, posso finalmente dizer que nós, em conjunto, conseguimos;

Minha avó, que sempre acreditou em mim mais do que eu mesma, sempre disponibilizou seu abraço e palavras de conforto nos dias que eu pensei em desistir, ela que sempre foi meu pilar para tudo na vida. Esses atos de amor serão sempre lembrados, porque não há nada capaz de apagar esse carinho e cuidado de avó e neta.

Mãe, você é protagonista na minha vida, é alicerce, pois vive meus sonhos junto a mim e me ampara em todos os momentos.

Agradeço também ao meu avô Gilberto do Carmo, que nunca mediu esforços para que eu iniciasse a graduação.

Bem como, aos meus sogros Vera Lúcia e Inaldo Cadena, e meu namorado Inaldo Júnior, que foi um suporte e crucial. Meu enorme e singelo obrigada pela força, pelo amor incondicional, por acreditarem, e sonharem comigo.

Sinto-me realizada e grata a Deus, a alegria da conquista concretiza-se. Comemoro o fim dessa etapa certa de que representa também um novo começo. Que nunca se apague em mim a vontade de lutar, a esperança de vencer, a capacidade de resistir e a alegria de comemorar. Pela graça de Deus posso declarar: Vencemos!

Nicolý karollayne

Antes de tudo, agradeço a Deus, o autor da minha história, aquele que me sustentou em cada passo dessa caminhada. O fim dessa jornada é muito mais do que uma conquista, é a realização de um sonho que carreguei no coração com muito amor, sacrifício e fé.

À minha mãe, Keila Macedo, e ao meu pai, Luiz Henrique, minha eterna gratidão. Vocês são minha base, meu exemplo de força, caráter e amor incondicional. Em cada momento de dificuldade, encontrei em vocês apoio, paciência e encorajamento. Muito do que conquistei se deve à dedicação e entrega de vocês. Obrigada por me ensinarem a nunca desistir.

Ao amor da minha vida, Nicholas Richardson, nada disso teria sentido sem você ao meu lado. Obrigada por ser meu porto seguro nos dias difíceis, meu sorriso nos momentos de cansaço, e minha força quando pensei em desistir. Você segurou minha mão, acalmou meus medos e acreditou em mim com uma intensidade que me fez continuar.

À minha filha, Maya, que chegou como um raio de luz em meio a tantas tempestades, como uma fenix me fez renascer das cinzas. Você é o meu maior motivo, minha inspiração mais pura. Cada esforço, cada noite em claro, cada lágrima e cada vitória TUDO agora é por você!

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) representam uma das classes farmacológicas mais amplamente utilizadas na prática clínica devido às suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Entretanto, seu uso indiscriminado e, muitas vezes, sem orientação profissional, tem despertado preocupações, especialmente no que se refere aos efeitos adversos associados à inibição da ciclo-oxigenase 1 (COX-1). Esta enzima, expressa constitutivamente, é essencial para a manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal, função renal e agregação plaquetária. O presente estudo teve como objetivo analisar os impactos fisiológicos da inibição da COX-1, com ênfase nas complicações hemorrágicas decorrentes do uso indiscriminado de AINEs. A metodologia empregada foi uma revisão integrativa da literatura, utilizando-se as diretrizes PRISMA e as bases de dados PubMed, BVS, SciELO e Google Acadêmico, com cruzamento dos descritores “Anti-inflamatórios”, “Sangramento gástrico” e “Automedicação”. Foram incluídos estudos publicados em português e inglês, que abordassem a temática com relevância clínica e científica. Os resultados demonstram que a inibição da COX-1 por AINEs não seletivos compromete a produção de prostaglandinas gastroprotetoras e de tromboxano A₂, elevando significativamente o risco de úlceras, hemorragias digestivas e disfunções plaquetárias, especialmente em idosos e pacientes com comorbidades. A literatura evidencia que a automedicação é um fator agravante nesse cenário, resultando em complicações clínicas que poderiam ser evitadas com acompanhamento profissional adequado. Embora os inibidores seletivos da COX-2 tenham sido desenvolvidos para minimizar os danos gastrointestinais, seu uso também requer cautela, devido ao risco cardiovascular. Conclui-se que a compreensão do papel da COX-1 na fisiologia humana é essencial para a prescrição segura dos AINEs, sendo imprescindível a adoção de medidas educativas e estratégias terapêuticas que promovam o uso racional desses fármacos. A atuação dos profissionais de saúde na orientação e monitoramento do uso de AINEs é fundamental para a prevenção de eventos adversos, reforçando a importância de práticas baseadas em evidências e da conscientização sobre os perigos da automedicação.

Palavras-chave: Anti inflamatórios, Sangramento gástrico, Automedicação

Indiscriminate use of anti-inflammatory drugs due to lack of knowledge about the action of Cox-1 in relation to hemorrhages

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) represent one of the most widely used pharmacological classes in clinical practice due to their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties. However, their indiscriminate use, often without professional guidance, has raised concerns, especially regarding the adverse effects associated with the inhibition of cyclooxygenase 1 (COX-1). This enzyme, constitutively expressed, is essential for maintaining the integrity of the gastrointestinal mucosa, renal function and platelet aggregation. The present study aimed to analyze the physiological impacts of COX-1 inhibition, with emphasis on hemorrhagic complications resulting from the indiscriminate use of NSAIDs. The methodology employed was an integrative review of the literature, using the PRISMA guidelines and the PubMed, BVS, SciELO and Google Scholar databases, with the cross-referencing of the descriptors “Anti-inflammatory drugs”, “Gastric bleeding” and “Self-medication”. Studies published in Portuguese and English that addressed the topic with clinical and scientific relevance were included. The results demonstrate that COX-1 inhibition by nonselective NSAIDs compromises the production of gastroprotective prostaglandins and thromboxane A₂, significantly increasing the risk of ulcers, digestive hemorrhages, and platelet dysfunction, especially in the elderly and patients with comorbidities. The literature shows that self-medication is an aggravating factor in this scenario, resulting in clinical complications that could be avoided with adequate professional monitoring. Although selective COX-2 inhibitors were developed to minimize gastrointestinal damage, their use also requires caution due to cardiovascular risk. It is concluded that understanding the role of COX-1 in human physiology is essential for the safe prescription of NSAIDs, and that the adoption of educational measures and therapeutic strategies that promote the rational use of these drugs is essential. The role of health professionals in guiding and monitoring the use of NSAIDs is essential for preventing adverse events, reinforcing the importance of evidence-based practices and raising awareness about the dangers of self-medication.

Keywords: Anti-inflammatories, Gastric bleeding, Self-medication

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- **AINEs** – Anti-inflamatórios Não Esteroides
- **COX** – Ciclo-Oxygenase
- **COX-1** – Ciclo-Oxygenase 1
- **COX-2** – Ciclo-Oxygenase 2
- **TXA2** – Tromboxano A2
- **IBPs** – Inibidores da Bomba de Prótons

SUMÁRIO

1. Introdução.....	9
2 Materiais e métodos.....	10
3 Resultados e discussão.....	12
4 Conclusões.....	19
Referências.....	20

1. Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são utilizados na prática clínica para o alívio da dor, febre e processos inflamatórios. Seu fácil acesso e prescrição frequente fazem com que seu uso seja disseminado na população, muitas vezes sem a devida compreensão de seus mecanismos de ação e potenciais efeitos adversos. Entre as principais preocupações associadas ao uso indiscriminado desses fármacos, destaca-se a inibição da enzima ciclo-oxigenase 1 (COX-1), cuja supressão pode desencadear eventos hemorrágicos graves. A ciclo-oxigenase (COX) é uma enzima essencial para a síntese de prostaglandinas, substâncias envolvidas na resposta inflamatória, na proteção da mucosa gastrointestinal e na regulação da agregação plaquetária. A descoberta da existência de diferentes isoformas dessa enzima, COX-1 e COX-2, foi um marco na farmacologia dos AINEs, permitindo compreender melhor a relação entre a inibição enzimática e os eventos adversos associados ao uso desses medicamentos¹.

A COX-1 é expressa constitutivamente em diversos tecidos e desempenha funções fisiológicas essenciais, incluindo a manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal, a regulação da perfusão renal e o equilíbrio hemostático. Diferente da COX-2, que é induzida em processos inflamatórios, a COX-1 atua continuamente na homeostase do organismo, sendo fundamental para processos protetores. A inibição dessa isoforma está diretamente relacionada à ocorrência de hemorragias digestivas e disfunções plaquetárias. No trato gastrointestinal, a COX-1 é responsável pela síntese de prostaglandinas gastroprotetoras, que estimulam a produção de muco e bicarbonato, além de reduzir a secreção ácida no estômago. A inibição dessa enzima por AINEs não seletivos compromete essas funções protetoras, tornando a mucosa mais suscetível a lesões erosivas, úlceras e sangramentos digestivos².

Além dos efeitos sobre a mucosa gástrica, a COX-1 também influencia diretamente a hemostasia por meio da síntese de tromboxano A₂ (TXA₂), um mediador envolvido na agregação plaquetária. O bloqueio dessa via interfere na coagulação sanguínea, aumentando o risco de sangramentos prolongados, especialmente em indivíduos com predisposição a distúrbios hemorrágicos ou em uso concomitante de anticoagulantes. Com isso, uso prolongado e indiscriminado de AINEs não seletivos está associado a um risco aumentado de complicações hemorrágicas, especialmente em idosos e pacientes com comorbidades gastrointestinais. A ausência de orientação médica adequada contribui para o agravamento desse cenário, visto que muitos indivíduos utilizam esses medicamentos sem considerar seus efeitos colaterais³.

A gravidade das hemorragias induzidas pelos AINEs pode variar de pequenos sangramentos ocultos a úlceras perfuradas e hemorragias digestivas maciças, que podem levar à necessidade de hospitalização e, em casos extremos, ao óbito. Pacientes que fazem uso contínuo desses fármacos devem ser monitorados de forma rigorosa, com a adoção de estratégias de prevenção, como o uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs) para proteção gástrica. Diante desse contexto, a seletividade dos AINEs tornou-se um fator crucial na escolha do tratamento farmacológico. Os inibidores seletivos da COX-2 foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir os efeitos adversos gastrointestinais associados à inibição da COX-1. No entanto, o uso desses fármacos também exige cautela, pois pode aumentar o risco cardiovascular, exigindo uma avaliação criteriosa de risco-benefício⁴.

A automedicação e a falta de conhecimento sobre os mecanismos de ação dos AINEs são fatores que agravam os riscos à saúde pública. Muitos indivíduos utilizam esses medicamentos indiscriminadamente, sem considerar os efeitos adversos, interações medicamentosas e contraindicações. Esse cenário reforça a importância de campanhas educativas sobre o uso racional dos AINEs e a necessidade de prescrição médica criteriosa. A atuação de profissionais da saúde na orientação sobre o uso adequado dos AINEs é fundamental para minimizar os riscos associados à inibição da COX-1. A conscientização sobre os perigos da automedicação e o incentivo ao acompanhamento médico adequado podem reduzir significativamente a incidência de complicações hemorrágicas e outros efeitos adversos relacionados a essa classe de medicamentos⁵.

Portanto, compreender a relação entre a inibição da COX-1 e os riscos hemorrágicos é essencial para a prescrição segura dos AINEs. A escolha criteriosa do fármaco, o monitoramento de seus efeitos adversos e a educação da população sobre o uso responsável desses medicamentos são estratégias fundamentais para a redução dos danos associados a essa classe terapêutica. Assim, este trabalho tem como objetivo discutir os impactos da inibição da COX-1 na fisiologia humana, com foco nas complicações hemorrágicas decorrentes do uso indiscriminado de AINEs. Além disso, busca ressaltar a importância do uso racional desses fármacos e das estratégias para minimizar seus efeitos adversos, garantindo maior segurança no manejo clínico da dor e da inflamação.

2. Material e Métodos

Este estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura, metodologia que permite a síntese de múltiplos estudos publicados sobre um determinado tema, proporcionando uma visão abrangente e crítica da produção científica existente. Segundo Souza, Silva e Carvalho (2010), a revisão integrativa "é um método de pesquisa que permite a inclusão de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, possibilitando a integração de evidências obtidas de diferentes abordagens". Essa estratégia é de grande relevância para o avanço do conhecimento científico, pois oferece subsídios para a tomada de decisão baseada em evidências, além de identificar lacunas na literatura que possam orientar futuras pesquisas.

Para a condução desta revisão, foram seguidas as seis etapas de uma revisão integrativa de literatura, conforme proposto por Whitemore e Knafl (2005): (1) formulação da questão de pesquisa, (2) busca na literatura, (3) avaliação dos dados, (4) análise dos dados, (5) interpretação dos resultados, e (6) apresentação da síntese. O conjunto de diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) foi utilizado para guiar o processo de seleção e análise dos artigos. O PRISMA é um padrão amplamente adotado para revisões sistemáticas e meta-análises, assegurando a transparência e a reprodutibilidade dos estudos. Ele envolve quatro etapas principais: Identificação, Triagem, Elegibilidade e Inclusão. Na etapa de Identificação, foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, BVS e Scielo utilizando palavras-chave específicas e combinações booleanas, de modo a garantir uma busca abrangente, conforme demonstrado no quadro 1 abaixo.

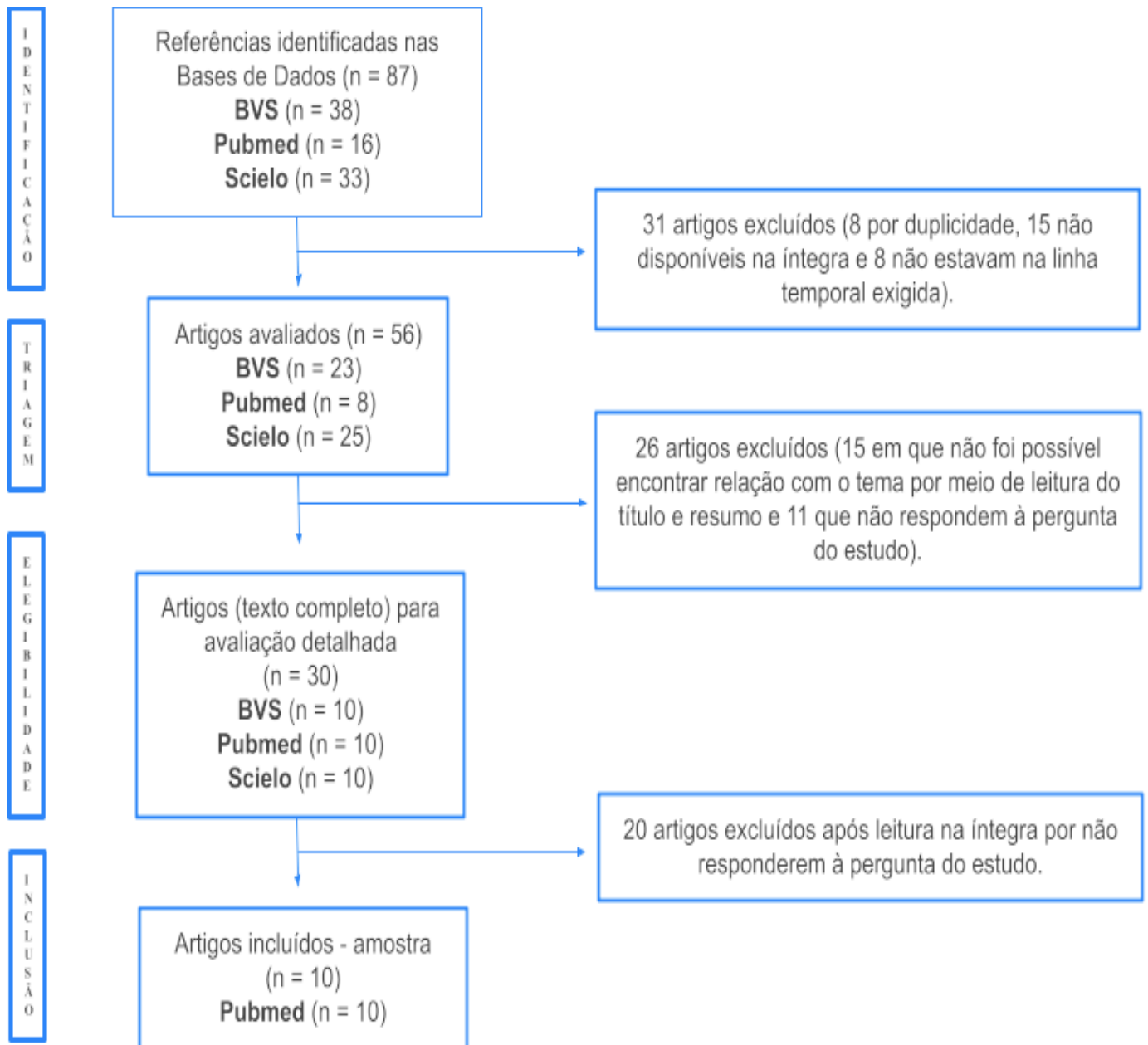
Quadro 1. Cruzamento dos descritores nas bases de dados

BASES DE DADOS	ESTRATEGIA DE BUSCA
MEDLINE via BVS	Anti inflamatórios <i>AND</i> Sangramento gástrico <i>AND</i> Automedicação
LILACS via BVS	Anti inflamatórios <i>AND</i> Sangramento gástrico <i>AND</i> Automedicação
SciELO	Anti inflamatórios <i>AND</i> Sangramento gástrico <i>AND</i> Automedicação
Google Acadêmico	Anti inflamatórios <i>AND</i> Sangramento gástrico <i>AND</i> Automedicação

Fonte: Os autores (2024).

Os resultados foram organizados em um gerenciador de referências, onde foram eliminadas as duplicatas. Na fase de Triagem, os títulos e resumos dos artigos foram revisados de forma independente por dois pesquisadores, e aqueles que não correspondiam aos critérios de inclusão foram excluídos. Em seguida, na etapa de Elegibilidade, os artigos selecionados foram analisados em texto completo, verificando-se a adequação aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, como ano de publicação, idioma e pertinência ao tema. Finalmente, na fase de Inclusão, os estudos que cumpriram todos os critérios foram integrados à análise final e passaram pela extração e síntese de dados para a discussão dos resultados.

Fluxograma 1. Identificação de estudos a partir de bases de dados e registros



Fonte: Autores (2025).

3. Resultados e Discussão

3.1 Fundamentos dos Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs)

Os anti-inflamatórios não esteroides, conhecidos pela sigla AINEs, constituem uma das classes farmacológicas mais amplamente prescritas em todo o mundo. São medicamentos com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, utilizados no tratamento de diversas condições que envolvem dor e inflamação, como artrites, mialgias, cefaleias, traumas musculoesqueléticos e dismenorreias. Esses fármacos atuam principalmente pela inibição da atividade das enzimas ciclooxigenases (COX), sendo estas classificadas em duas isoformas principais: COX-1, envolvida na homeostase fisiológica, como proteção da mucosa gástrica, função renal e agregação plaquetária; e COX-2, induzida em tecidos inflamados e responsável pela mediação da dor e da inflamação. A inibição dessas enzimas impede a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, substâncias lipídicas bioativas que desempenham papel central nos processos inflamatórios, na sensibilização dos nociceptores periféricos e na elevação da temperatura corporal em estados febris⁶.

O uso de substâncias com ação anti-inflamatória remonta à Antiguidade, sendo a casca do salgueiro, rica em salicina, um dos primeiros agentes naturais utilizados empiricamente para o alívio da dor e da febre. O marco moderno na evolução dos AINEs ocorreu no final do século XIX, com a síntese do ácido acetilsalicílico, posteriormente comercializado como aspirina. Nas décadas seguintes, surgiram diversas moléculas com propriedades similares, como o ibuprofeno (introduzido em 1969), diclofenaco, naproxeno, entre outros. A partir da década de 1990, avanços no entendimento das isoformas da enzima ciclooxigenase (COX-1 e COX-2) permitiram o desenvolvimento de fármacos mais seletivos, capazes de inibir preferencialmente a COX-2, associada à inflamação, sem comprometer significativamente a COX-1, envolvida na proteção gástrica e na função plaquetária⁷.

A classificação dos AINEs pode ser realizada com base na seletividade para as isoformas da ciclooxigenase. Os AINEs não seletivos, como o ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, indometacina e piroxicam, inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2, sendo eficazes na modulação da dor e inflamação, mas associados a efeitos adversos gastrointestinais, como gastrite, úlceras e sangramentos, devido à inibição da COX-1. Já os AINEs seletivos para a COX-2, conhecidos como coxibes (ex: celecoxibe, etoricoxibe), foram desenvolvidos para reduzir os efeitos adversos gastrointestinais, mantendo a eficácia anti-inflamatória. No entanto, seu uso também está associado a riscos cardiovasculares, especialmente em tratamentos prolongados ou em pacientes com fatores de risco preexistentes⁸. O mecanismo de ação geral dos AINEs está centrado na inibição da ciclooxigenase, enzima-chave na via do ácido araquidônico. Ao bloquear a COX, há redução na produção de prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina e, como consequência, ocorre diminuição da resposta inflamatória, redução da dor e queda da temperatura corporal em estados febris. Essa ação, embora benéfica no controle dos sintomas, interfere em diversas funções fisiológicas reguladas pelas prostaglandinas, como a proteção da mucosa gástrica, a função renal e a agregação plaquetária, o que explica os efeitos colaterais associados ao uso prolongado ou inadequado desses medicamentos⁹.

As indicações clínicas dos AINEs são amplas e incluem o tratamento sintomático de doenças musculoesqueléticas, como artrite reumatoide, osteoartrite, lombalgias, entorses, tendinites e gota, além do manejo de cefaleias, dismenorrea, dor pós-operatória e febre. Em contextos odontológicos e ortopédicos, os AINEs são amplamente empregados para controle da dor e inflamação no pós-operatório. Sua eficácia é bem estabelecida em condições inflamatórias agudas, embora o uso crônico requeira monitoramento cuidadoso devido aos efeitos adversos potenciais. Em alguns casos, os AINEs também são utilizados como adjuvantes em protocolos oncológicos e em cuidados paliativos, devido à sua ação analgésica. Apesar de sua eficácia e disponibilidade ampla, o uso dos AINEs exige cautela, especialmente em pacientes idosos, com histórico de úlcera péptica, insuficiência renal ou doenças cardiovasculares. A individualização da terapêutica, a escolha adequada do tipo de AINE, da dose e da via de administração, bem como a duração do tratamento, são fundamentais para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos associados. Em muitos casos, recomenda-se o uso concomitante de protetores gástricos, como os inibidores da bomba de prótons, especialmente em terapias prolongadas com AINEs não seletivos¹⁰.

A evolução contínua da farmacologia dos anti-inflamatórios, aliada ao aprofundamento do conhecimento sobre seus mecanismos de ação e efeitos adversos, tem contribuído para uma abordagem mais racional no uso dessa classe de medicamentos. A farmacovigilância ativa e a educação do paciente sobre os riscos do uso indiscriminado, inclusive em formulações de venda livre, também são estratégias essenciais para a segurança terapêutica no uso dos AINEs¹¹.

3.2 A Enzima Ciclo-oxigenase (COX): Isoformas COX-1 e COX-2

A ciclo-oxigenase-1 (COX-1) é uma isoforma enzimática constitutiva, ou seja, está presente em diversos tecidos de forma contínua e participa de funções fisiológicas fundamentais à manutenção da homeostase do organismo. Uma das principais funções da COX-1 está relacionada à proteção da mucosa gástrica, através da produção de prostaglandinas, especialmente a PGE₂. Essas prostaglandinas estimulam a secreção de muco e bicarbonato, promovem a integridade da mucosa gástrica e reduzem a secreção de ácido clorídrico, atuando como uma barreira protetora contra lesões causadas por agentes agressivos. A inibição dessa enzima pode comprometer esse mecanismo de defesa e resultar em efeitos adversos, como úlceras gástricas e hemorragias gastrointestinais, especialmente em pacientes que fazem uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)¹².

Além desse papel protetor no trato gastrointestinal, a COX-1 também apresenta funções essenciais em outros sistemas fisiológicos, ampliando sua importância na manutenção do equilíbrio do organismo. No sistema hematológico, por exemplo, a COX-1 atua na síntese de tromboxano A₂ (TXA₂), uma prostaglandina envolvida na ativação e agregação plaquetária, o que contribui para o processo de coagulação sanguínea e prevenção de hemorragias. No contexto renal, as prostaglandinas derivadas da COX-1 ajudam a manter o fluxo sanguíneo adequado nos rins, especialmente em situações de hipoperfusão ou estresse hemodinâmico. Essa função é essencial para a regulação da taxa de filtração glomerular e da homeostase hidroeletrólítica. Dessa forma, a COX-1 tem importância vital em funções fisiológicas que sustentam o equilíbrio do organismo, diferentemente de sua isoforma induzível, a COX-2, mais relacionada a processos inflamatórios¹³.

Nesse sentido, a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) se destaca como uma isoforma que, ao contrário da COX-1, é expressa de forma induzida, especialmente em resposta a estímulos inflamatórios, como infecções, lesões teciduais e citocinas pró-inflamatórias. Sua principal função está relacionada à mediação da inflamação, dor e febre, sendo fundamental na resposta imune inata. Durante o processo inflamatório, a COX-2 é ativada em macrófagos, células endoteliais e outras células do sistema imune, levando à produção de prostaglandinas inflamatórias, principalmente PGE₂, que contribui para o aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, sensibilização de nociceptores e indução de febre no sistema nervoso central. Essas ações são importantes para o combate a agentes patogênicos e para o reparo tecidual, mas sua superexpressão pode gerar efeitos deletérios, como inflamação crônica e dor persistente¹⁴.

Adicionalmente, embora a COX-2 esteja amplamente relacionada a respostas inflamatórias, estudos indicam que essa isoforma também pode exercer papéis fisiológicos específicos. Entre eles, destacam-se sua participação na ovulação, implantação embrionária, diferenciação celular e remodelação óssea. No entanto, sua expressão em condições normais é bastante limitada e, geralmente, ausente em tecidos não estimulados. Em doenças como artrite reumatoide, osteoartrite e alguns tipos de câncer, a expressão exacerbada da COX-2 tem sido associada à progressão da patologia, razão pela qual ela se tornou um importante alvo terapêutico. A inibição seletiva da COX-2 visa reduzir a inflamação sem afetar as funções fisiológicas protegidas pela COX-1, o que trouxe avanços no desenvolvimento de medicamentos anti-inflamatórios com melhor perfil de segurança gastrointestinal¹⁵.

Considerando essas diferenças entre as isoformas da ciclo-oxigenase, os inibidores dessa enzima, popularmente conhecidos como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), são divididos em duas categorias principais: inibidores não seletivos e inibidores seletivos da COX-2. Os inibidores não seletivos, como o ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno, bloqueiam tanto a COX-1 quanto a COX-2, promovendo efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos. No entanto, ao inibir a COX-1, esses fármacos também reduzem a produção de prostaglandinas protetoras da mucosa gástrica e do fluxo renal, além de interferirem na função plaquetária, o que pode causar efeitos colaterais como gastrite, úlceras, sangramentos e nefrotoxicidade, especialmente em tratamentos prolongados ou em pacientes de risco¹⁶.

Por outro lado, os inibidores seletivos da COX-2, conhecidos como coxibes (ex.: celecoxibe, etoricoxibe), surgiram como uma alternativa terapêutica mais segura para certos perfis de pacientes. Eles foram desenvolvidos com o objetivo de preservar os efeitos terapêuticos da inibição da COX-2, como redução da inflamação e dor, sem interferir nas funções fisiológicas da COX-1. Assim, esses medicamentos oferecem uma opção mais apropriada para indivíduos com histórico de complicações gastrointestinais. No entanto, é importante destacar que mesmo os inibidores seletivos não estão isentos de riscos. A inibição isolada da COX-2 pode desequilibrar a produção de prostaglandinas vasodilatadoras, como a prostaciclina (PGI₂), sem afetar o tromboxano A₂, favorecendo eventos trombóticos. Por isso, a escolha entre um AINE

seletivo ou não seletivo deve considerar o perfil clínico do paciente, a duração do tratamento e os riscos associados, reforçando a importância de um acompanhamento farmacoterapêutico individualizado¹⁷.

3.3 Efeitos Adversos Associados ao Uso de AINEs

Os AINEs estão entre os medicamentos mais prescritos mundialmente, porém seu uso está fortemente associado a complicações gastrointestinais, especialmente em tratamentos prolongados ou em pacientes com predisposição. O principal mecanismo fisiopatológico envolvido é a inibição da ciclo-oxigenase-1 (COX-1), isoforma enzimática constitutiva responsável pela síntese de prostaglandinas gastroprotetoras, como a prostaglandina E2 (PGE2). Essas prostaglandinas mantêm a integridade da mucosa gástrica por meio da estimulação da secreção de muco e bicarbonato, aumento do fluxo sanguíneo local e inibição da secreção de ácido clorídrico. A inibição dessa via leva à diminuição dessas defesas, expondo a mucosa gástrica a danos diretos provocados pelo ácido gástrico, resultando em gastrite e, progressivamente, em úlceras pépticas¹⁸.

Além disso, os AINEs podem causar lesão direta na mucosa gástrica por efeito tóxico, uma vez que muitos são ácidos fracos e, ao se difundirem pelas membranas lipídicas das células epiteliais gástricas, liberam prótons no interior celular, promovendo acidose intracelular e dano celular. A inflamação subsequente ativa a liberação de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , perpetuando o dano tecidual. Quando as úlceras se aprofundam e atingem vasos sanguíneos, podem ocorrer hemorragias gastrointestinais, que variam de micro-hemorragias assintomáticas até sangramentos clinicamente significativos, com risco de óbito. Tais complicações são mais frequentes em idosos, em pacientes com histórico prévio de úlceras ou em uso concomitante de anticoagulantes, corticosteroides ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)¹⁹. A presença de *Helicobacter pylori* é outro fator que agrava os efeitos adversos gástricos dos AINEs. Essa bactéria enfraquece ainda mais a barreira mucosa gástrica e promove inflamação crônica, elevando significativamente o risco de sangramentos em pacientes que utilizam AINEs. Por isso, a erradicação do *H. pylori* é recomendada antes do início de terapias prolongadas com AINEs em pacientes de risco. Estratégias de prevenção incluem o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons (IBPs) ou o uso preferencial de inibidores seletivos da COX-2 (coxibes), os quais preservam, em maior grau, a função protetora da COX-1 sobre a mucosa gástrica. Ainda assim, mesmo os coxibes não são isentos de risco gastrointestinal, especialmente em doses elevadas ou quando combinados com outros fatores de risco²⁰.

Já os efeitos adversos renais dos AINEs resultam, majoritariamente, da inibição da produção de prostaglandinas renais sintetizadas pela COX-1 e COX-2, especialmente em condições de hipoperfusão renal, como em estados de desidratação, insuficiência cardíaca congestiva ou uso concomitante de diuréticos. As prostaglandinas renais, como a PGE2 e a prostaciclina (PGI2), atuam na vasodilatação das arteríolas aferentes e na manutenção do fluxo sanguíneo glomerular. A inibição dessas prostaglandinas induz vasoconstrição renal, redução da taxa de filtração glomerular (TFG), retenção de sódio e água e, em casos graves, insuficiência renal aguda. Esses efeitos são particularmente preocupantes em pacientes com função renal já comprometida ou que fazem uso crônico de AINEs²¹. No sistema cardiovascular, a inibição da COX-2 pode gerar um desequilíbrio entre os efeitos antitrombóticos da prostaciclina (PGI2) e os efeitos pró-trombóticos do tromboxano A2 (TXA2), sintetizado pela COX-1 em plaquetas. A redução da PGI2, que promove vasodilatação e inibe a agregação plaquetária, sem interferência significativa sobre o TXA2, favorece o desenvolvimento de eventos tromboembólicos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico. A literatura científica demonstra que coxibes, embora apresentem menor risco gastrointestinal, podem elevar o risco cardiovascular em indivíduos suscetíveis. Além disso, AINEs como o diclofenaco, mesmo sendo não seletivos, têm sido associados a maior risco cardiovascular quando utilizados de forma contínua ou em altas doses²².

Em relação ao sistema hematológico, a inibição da COX-1 reduz a produção de TXA2 pelas plaquetas, comprometendo a agregação plaquetária e aumentando o tempo de sangramento. Esse efeito é aproveitado terapêuticamente no ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses para prevenção de eventos tromboticos. No entanto, para os demais AINEs, essa ação pode representar um risco, especialmente quando combinados com anticoagulantes orais, podendo desencadear quadros de hemorragia clinicamente significativa. A reversibilidade da ação plaquetária dos AINEs (exceto o AAS, que é irreversível) não elimina o risco hematológico em pacientes predispostos, como idosos e indivíduos com distúrbios de coagulação. O uso crônico ou em altas doses desses medicamentos está associado a um espectro amplo de efeitos adversos multissistêmicos, que podem comprometer significativamente a qualidade de vida do paciente e até mesmo resultar em complicações fatais. Do ponto de vista bioquímico, a exposição prolongada à inibição das ciclo-oxigenases perturba o delicado equilíbrio entre prostaglandinas pró-inflamatórias e

prostaglandinas fisiológicas protetoras. Essa disfunção leva à perda progressiva da proteção gástrica, renal e cardiovascular, mesmo em pacientes previamente saudáveis. Em longo prazo, há evidências de que os AINEs também possam afetar negativamente a regeneração tecidual, a cicatrização de lesões e a adaptação a estresses fisiológicos, como o exercício físico ou a hipovolemia²³.

Em nível hepático, embora os AINEs não sejam os principais causadores de hepatotoxicidade medicamentosa, seu uso crônico pode induzir alterações hepáticas, principalmente em indivíduos com predisposição genética ou com hepatopatias pré-existentes. Metabólitos tóxicos gerados durante o metabolismo hepático por enzimas do citocromo P450, especialmente com AINEs como o diclofenaco, podem causar necrose hepatocelular, colestase ou elevação assintomática das transaminases hepáticas. Tais alterações são, em geral, reversíveis com a suspensão do fármaco, mas exigem monitoramento laboratorial em pacientes de risco. O uso crônico de AINEs também pode interferir na biodisponibilidade de outros medicamentos, elevando o risco de interações medicamentosas importantes²⁴.

Além dos riscos orgânicos, o uso prolongado de AINEs pode mascarar sintomas de patologias subjacentes, como artrites autoimunes ou neoplasias, retardando o diagnóstico adequado. Em pacientes com dor crônica, como os que sofrem de osteoartrite ou lombalgia crônica, a automedicação frequente com AINEs em doses elevadas é comum, favorecendo o surgimento de toxicidade cumulativa. A avaliação farmacoterapêutica contínua, com enfoque na individualização da terapia, é fundamental para prevenir esses riscos. A abordagem deve incluir o uso da menor dose eficaz pelo menor tempo possível, bem como a consideração de terapias alternativas, como analgésicos não AINEs, fisioterapia e estratégias de modulação da dor. O acompanhamento farmacêutico e médico contínuo é essencial para ajustar o tratamento de forma segura e eficaz, prevenindo complicações graves associadas ao uso crônico ou indevido desses fármacos²⁵.

3.4 Automedicação e Falta de Informação da População

A automedicação é uma prática recorrente no Brasil e representa um problema de saúde pública multifacetado, que envolve fatores culturais, econômicos e estruturais. Estima-se que cerca de 77% dos brasileiros já tenham feito uso de medicamentos sem prescrição médica, segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), em especial o ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno, figuram entre os fármacos mais utilizados de forma indiscriminada. Esse comportamento é incentivado por campanhas publicitárias permissivas, acesso facilitado aos medicamentos sem necessidade de receita, e pela crença de que AINEs são "seguros" por serem amplamente comercializados e terem efeito rápido sobre a dor e a febre²⁶.

O perfil dos indivíduos que se automedicam no Brasil inclui principalmente adultos jovens, mulheres, trabalhadores informais e pessoas com escolaridade média. A falta de acesso adequado aos serviços de saúde e a demora no atendimento médico também contribuem para essa prática. A ausência de uma cultura de educação em saúde e o desconhecimento sobre os efeitos adversos associados aos medicamentos elevam ainda mais o risco de complicações. Além disso, o papel das redes sociais e da internet tem ganhado destaque, promovendo a disseminação de informações incorretas ou incompletas sobre o uso de fármacos, incluindo AINEs, o que agrava a automedicação baseada em experiências pessoais ou opiniões leigas. Outro aspecto preocupante é o armazenamento doméstico de medicamentos, muitas vezes vencidos ou mal acondicionados, o que facilita o uso inadequado por outros membros da família, incluindo crianças e idosos. Isso perpetua um ciclo de exposição repetida e não controlada aos riscos farmacológicos, sem a devida avaliação clínica. A ausência de farmacêuticos em tempo integral em farmácias comunitárias, especialmente em regiões remotas ou de menor poder aquisitivo, também contribui para o agravamento do problema. Essa realidade reforça a importância da atuação da atenção farmacêutica no Brasil, como estratégia educativa e preventiva frente à automedicação²⁷.

O uso de AINEs sem prescrição profissional está diretamente relacionado a uma série de consequências clínicas e toxicológicas, muitas vezes subestimadas pela população. A fisiologia humana depende do equilíbrio homeostático entre mediadores inflamatórios e citoprotetores, regulado, entre outros mecanismos, pela atividade das ciclo-oxigenases (COX). O uso inadequado de AINEs, sem a devida consideração da condição clínica e das comorbidades do paciente, leva à inibição não seletiva das COX, comprometendo funções fisiológicas essenciais, como a manutenção da integridade da mucosa gástrica, a perfusão renal e o equilíbrio entre prostaglandinas vasodilatadoras e tromboxano A₂, pró-agregante plaquetário. As consequências mais comuns envolvem quadros de gastrite medicamentosa, úlceras gástricas e hemorragias digestivas, frequentemente subdiagnosticadas, mas potencialmente fatais. Em pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica, o uso de AINEs sem acompanhamento pode precipitar crises hipertensivas, agravamento da função renal ou até mesmo insuficiência renal aguda. Outro

efeito adverso frequentemente ignorado é a toxicidade hepática, especialmente em pacientes polimedicados ou com consumo concomitante de bebidas alcoólicas, devido ao acúmulo de metabólitos reativos no fígado²⁸.

Além dos efeitos orgânicos, o uso indiscriminado de AINEs pode levar à tolerância farmacológica, mascaramento de doenças subjacentes, atraso no diagnóstico e na instituição de terapias apropriadas. Também há risco de interações medicamentosas, como a redução da eficácia de anti-hipertensivos, aumento do risco de sangramento quando combinados a anticoagulantes e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), e potencialização da toxicidade de fármacos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos. A população leiga, sem conhecimento sobre farmacocinética, farmacodinâmica e farmacogenética, não é capaz de reconhecer esses riscos, o que justifica a urgência de políticas públicas de educação em saúde e regulação mais rigorosa da venda de AINEs²⁹.

Estudos epidemiológicos realizados no Brasil e no mundo têm evidenciado a alta prevalência e os riscos do uso indiscriminado de AINEs, principalmente sem orientação médica. Pesquisas populacionais, como o estudo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde, revelaram que mais de 30% da população brasileira utilizou algum AINE nos últimos 6 meses, sendo que uma parcela significativa o fez por automedicação. A literatura científica demonstra uma forte correlação entre o uso de AINEs e internações por complicações gastrointestinais, como evidenciado por estudos observacionais multicêntricos que apontam o uso crônico de diclofenaco e piroxicam como preditores independentes de sangramento digestivo alto. Dados de coorte e estudos caso-controle indicam que o risco relativo de desenvolver úlceras gástricas é até 4 vezes maior em usuários crônicos de AINEs. Em relação aos eventos cardiovasculares, metanálises recentes apontam que o uso contínuo de certos AINEs, como o rofecoxibe (retirado do mercado) e o diclofenaco, pode aumentar em até 40% o risco de infarto do miocárdio, especialmente em pacientes com histórico de doenças cardiovasculares. Estudos longitudinais também associam o uso frequente desses fármacos a maior incidência de insuficiência renal aguda, particularmente em idosos, o que demonstra a importância do monitoramento laboratorial durante o uso prolongado³⁰.

A análise epidemiológica também revela desigualdades sociais e regionais importantes. Populações com menor acesso à educação formal, renda mais baixa e acesso restrito a unidades de saúde estão mais vulneráveis aos riscos da automedicação com AINEs. Isso reflete um cenário de injustiça social e farmacoterapêutica, no qual a falta de políticas públicas voltadas à orientação sobre o uso racional de medicamentos potencializa os danos à saúde coletiva. Tais dados reforçam a necessidade de intensificar as ações de farmacovigilância, vigilância sanitária e educação continuada, tanto para profissionais da saúde quanto para a população em geral³¹.

3.5 Análise dos resultados

Foram selecionados cinco estudos randomizados controlados para a estruturação dos resultados desta revisão, todos publicados em periódicos de língua inglesa e localizados na base de dados PubMed. As revistas nas quais os estudos foram publicados apresentam estratificações distintas no sistema Qualis-CAPES, variando entre os estratos A4, B1 e B3, o que confere diversidade metodológica e de relevância científica aos achados analisados. A maioria dos estudos identificados abordou, de forma consistente, a relação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a ocorrência de sangramentos, tanto de origem gástrica quanto intestinal. Esses trabalhos apontam para um risco aumentado de lesões na mucosa gastrointestinal, especialmente em tratamentos prolongados ou em populações de maior vulnerabilidade clínica. Contudo, foi identificado um estudo randomizado que apresentou uma opinião divergente, sugerindo que os AINEs não estariam associados à indução de sangramentos significativos. Apesar disso, os argumentos apresentados por esse estudo foram contestados pelos demais trabalhos incluídos na revisão, que expuseram evidências metodologicamente mais robustas e com maior poder estatístico, sustentando a correlação entre o uso de AINEs e o risco de eventos hemorrágicos no trato gastrointestinal (Tabela 1).

Tabela 1. Artigos selecionados para compor os resultados.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Resultados
Cho et al. ³² 2015	Fatores de risco para sangramento do intestino delgado em usuários crônicos de	Avaliar os fatores de risco de SBB em usuários crônicos de AINEs.	No total, 31 pacientes foram submetidos à videoendoscopia para detectar BBS, 74,2% dos quais apresentaram evidências de BBS. Tratamento não invasivo foi realizado em 90,3% dos pacientes. A análise de regressão logística multivariada

	anti-inflamatórios não esteroidais		revelou que a presença de doença arterial coronariana [razão de chances ajustada (ORa) 12,43, intervalo de confiança (IC) de 95% 1,19-130,34, $P = 0,04$], uso de tienopiridina (ORa 16,93, IC de 95% 3,78-75,72, $P < 0,001$) e uso prévio de rebamipida (ORa 0,31, IC de 95% 0,12-0,82, $P = 0,02$) foram independentemente associados com BBS em usuários de AINEs.
Cardile et al. ³³ 2016	Pesquisa italiana sobre anti-inflamatórios não esteroidais e sangramento gastrointestinal em crianças	Investigar complicações gastrointestinais associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em crianças.	Cinquenta e um pacientes, incluindo 34 homens, foram incluídos (idade mediana: 7,8 anos). O ibuprofeno foi o AINE mais utilizado [35/51 pacientes (68,6%)]. Dor foi a indicação mais frequente para o uso de AINEs [29/51 pacientes (56,9%)]. Sete pacientes tinham história familiar positiva de infecção por <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) ou úlcera péptica, e 12 tinham comorbidades associadas. Vinte e quatro (47%) dos 51 pacientes usaram medicação inapropriadamente. Hematêmese foi o sintoma mais frequente (33,3%). A endoscopia digestiva alta revelou lesões gástricas em 32/51 (62%) pacientes, lesões duodenais em 17 (33%) e lesões esofágicas em 8 (15%). Em 10/51 (19,6%) pacientes, foi feito o diagnóstico de gastrite por <i>H. pylori</i> . Quarenta e oito (94%) pacientes foram submetidos a terapia medicamentosa, com resolução espontânea do sangramento, enquanto em 3/51 (6%) pacientes foi necessária hemostasia endoscópica.
Chu, Zhu, Zang ³⁴ 2018	Fatores de risco associados ao sangramento gastrointestinal induzido por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em pessoas com mais de 60 anos em Pequim	Avaliar os riscos de sangramento gastrointestinal associado a AINEs em 4.728 idosos com mais de 60 anos	Na análise multivariada, histórico familiar de sangramento gastrointestinal (OR, 3,348; $P = 0,000$), histórico de úlceras pépticas (OR, 4,068; $P = 0,000$), histórico de doença cardiovascular e cerebrovascular (OR, 1,476; $P = 0,001$), diabetes mellitus (OR, 1,408; $P = 0,000$), medicamentos antiplaquetários (OR, 3,106; $P = 0,000$), infecção por <i>Helicobacter pylori</i> (OR, 1,312; $P = 0,001$), nível de colesterol (OR, 0,516; $P = 0,000$), desconforto abdominal superior (OR, 3,467; $P = 0,000$), anorexia (OR, 2,038; $P = 0,000$) e AINEs usados por 0,5 a 3 meses (OR, 0,780; $P = 0,000$) foram associados a sangramento gastrointestinal. Após classificar os ODM de cada fator, os 5 principais fatores associados a sangramento gastrointestinal foram melena, hematêmese, medicamentos antiplaquetários, nível de colesterol e desconforto abdominal superior. Descobrimos que histórico familiar de sangramento gastrointestinal, histórico de úlceras pépticas, histórico de doença cardiovascular e cerebrovascular, diabetes mellitus, medicamentos antiplaquetários, infecção por <i>Helicobacter pylori</i> , hipocolesterolemia e uso de AINEs por 0,5 a 3 meses foram fatores de risco independentes para sangramento gastrointestinal em pessoas com mais de 60 anos. Enquanto isso, o desconforto abdominal superior pode ser o preditor de sangramento gastrointestinal associado a usuários idosos de AINEs.
Sugisaki et al. ⁴¹ 2018	Um estudo de caso-controle sobre o risco de lesões da mucosa gastrointestinal	Identificar os efeitos adversos de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e antitrombóticos na	A razão de chances (RC) para úlceras pépticas foi de 1,45, 1,31, 1,50, 1,53 e 1,62; para sangramento gastrointestinal superior: 1,76, 1,62, 1,96, 1,82 e 2,38; e para doença do refluxo gastroesofágico: 1,54, 1,41, 1,89, 1,67 e 1,91 para AINEs, inibidores

	superior em pacientes com prescrição simultânea de AINEs e medicamentos antitrombóticos com base em dados do banco de dados nacional japonês de reivindicações de 13 milhões de pacientes acumulados	mucosa gastrointestinal (GI) superior em um ambiente clínico como um estudo de caso-controle usando um banco de dados médico de larga escala no Japão.	seletivos de COX-2, aspirina em baixa dose, medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes, respectivamente (todos estatisticamente significativos: $P < 0,001$). A polifarmácia com AINEs e medicamentos antitrombóticos aumentou o risco de lesões do trato gastrointestinal superior em comparação à terapia com um único medicamento. O risco de lesões também foi aumentado por doenças relacionadas ao estilo de vida, incluindo diabetes mellitus e hiperlipidemia.
Mahady et al ³⁵ 2020	Sangramento gastrointestinal grave em idosos que usam aspirina: incidência e fatores de risco no ensaio clínico randomizado ASPREE	Calcular a incidência, os fatores de risco e o risco absoluto usando dados de um grande ensaio clínico randomizado e controlado.	Ao longo de um acompanhamento mediano de 4,7 anos (88.389 pessoas-ano), houve 137 hemorragias gastrointestinais superiores (89 no grupo com aspirina e 48 no grupo com placebo, HR 1,87, IC 95% 1,32 a 2,66, $p < 0,01$) e 127 hemorragias gastrointestinais inferiores (73 no grupo com aspirina e 54 no grupo com placebo, HR 1,36, IC 95% 0,96 a 1,94, $p = 0,08$), refletindo um aumento de 60% no sangramento geral. Houve dois sangramentos fatais no grupo com placebo. As análises multivariáveis indicaram que idade, tabagismo, hipertensão, doença renal crônica e obesidade aumentaram o risco de sangramento. O risco absoluto de sangramento em 5 anos foi de 0,25% (IC 95% 0,16% a 0,37%) para uma pessoa de 70 anos que não tomava aspirina e de até 5,03% (2,56% a 8,73%) para uma pessoa de 80 anos que tomava aspirina com fatores de risco adicionais.
Meshikhes et al. ³⁸ 2021	Sangramento gastrointestinal obscuro devido à colopatia induzida por anti-inflamatórios não esteroidais	Relatar um caso de sangramento gastrointestinal obscuro com risco de vida precipitado pela ingestão de um anti-inflamatório não esteroidal (AINE)	Uma ressecção ileocecal foi realizada com base nos achados da enteroscopia intraoperatória. No entanto, o sangramento recorreu e o exame endoscópico repetido identificou a fonte como sendo múltiplas úlceras induzidas por AINEs que estavam espalhadas no colorretal. O sangramento parou espontaneamente após um período de terapia de suporte intensiva e enemas de sulfassalazina
Hill et al ³⁶ 2022	Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais não estão associados ao aumento do sangramento em lesões contundentes de órgãos sólidos	Avaliar o impacto dos anti-inflamatórios não esteroides em lesões contusas de órgãos sólidos.	Analizamos 706 pacientes, dos quais 206 receberam anti-inflamatórios não esteroidais durante o período hospitalar. Em comparação com aqueles que não receberam anti-inflamatórios não esteroidais, os pacientes que receberam anti-inflamatórios não esteroidais tiveram menor probabilidade de serem operados (razão de chances, OR 0,46, intervalo de confiança de 95%, IC [0,25, 0,85], $p = 0,012$) e tiveram menor probabilidade de sofrer uma embolia (OR 0,27, IC de 95% [0,11, 0,70], $p = 0,004$). Não houve diferença na necessidade de transfusão de concentrado de hemácias entre os grupos de anti-inflamatórios não esteroidais e anti-inflamatórios não esteroidais (IC de 95% [0,91, 1,99], $p = 0,13$).
So, Kim e Lee ³⁷ 2023	O DA-9601 tem efeitos protetores comparáveis aos do inibidor da bomba de prótons e da rebamipida contra sangramento gastrointestinal superior e inferior induzido por	Comparar os efeitos protetores do DA-9601 com os dos inibidores da bomba de prótons (IBP) e da rebamipida contra sangramento gastrointestinal superior e inferior em pacientes com artrite reumatoide (AR) em	Durante o acompanhamento, sangramento gastrointestinal superior e inferior ocorreu em 508 (2,1%) e 402 (1,6%) pacientes com AR, respectivamente. A taxa de incidência de sangramento gastrointestinal superior e inferior foi de 615/100.000 e 485/100.000 pessoas-ano, respectivamente. Entre os pacientes com AR que receberam DA-9601, IBP ou rebamipida, as frequências de sangramento gastrointestinal

	anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes com artrite reumatoide: um estudo nacional usando o banco de dados do Serviço Coreano de Revisão e Avaliação de Seguros de Saúde	tratamento prolongado com AINEs	superior induzido por AINEs foram de 0,5%, 0,4% e 1,2%, respectivamente.
Durak, Şimşek, Yüksel ³⁹ 2023	Resultados clínicos de pacientes idosos com sangramento gastrointestinal superior não varicoso em uso de agentes antitrombóticos ou anti-inflamatórios não esteroidais	Comparar a etiologia e os desfechos da hemorragia digestiva alta não varicosa em pacientes idosos que usam antitrombóticos e anti-inflamatórios não esteroides	Um total de 257 pacientes (idade mediana 77,7 ± 8,2, 59% homens) foram incluídos. Ressangramento ocorreu em 25 (10%) e a taxa de mortalidade em 30 dias foi de 40 (16%). Úlcera péptica foi a etiologia mais comum em todos os grupos (124, 48%). A incidência de úlcera péptica foi significativamente maior em pacientes usando anti-inflamatórios não esteroidais do que em pacientes que não usaram drogas (P = 0,05).
Lee, Chan ⁴⁰ 2024	Risco de sangramento no mundo real com anticoagulantes e anti-inflamatórios não esteroidais combinados versus monoterapia com anticoagulantes	Comparar o risco de SGI entre a combinação de anticoagulantes e AINEs e a monoterapia com anticoagulantes na prática clínica.	Uma análise abrangente de 2.951 pares pareados mostrou que pacientes que receberam anticoagulantes e AINEs combinados apresentaram um risco significativamente maior de GIB do que aqueles que receberam anticoagulantes monousuários (razão de risco [HR], 1,66; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,30 a 2,12; p < 0,001). O risco de GIB associado à terapia combinada de anticoagulantes e AINEs também foi significativamente maior do que aquele associado à monoterapia anticoagulante em pacientes com idade > 65 anos (HR, 1,53; IC de 95%, 1,15 a 2,03; p = 0,003) e > 75 anos (HR, 1,89; IC de 95%, 1,23 a 2,90; p = 0,003). Também descobrimos que o risco de GIB foi significativamente maior em pacientes que receberam anticoagulantes e AINEs combinados do que em pacientes que receberam anticoagulantes em monoterapia, tanto nos grupos masculino (p=0,016) quanto feminino (p=0,010).

Fonte: Autores, 2025.

A avaliação dos estudos analisados revela um consenso consistente quanto aos riscos associados ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), particularmente no que diz respeito à ocorrência de sangramentos gastrointestinais em diferentes faixas etárias e contextos clínicos. Os dados indicam que, além das conhecidas lesões gástricas e duodenais, os AINEs podem provocar sangramentos obscuros, cuja origem não é facilmente detectada por exames convencionais, tornando o diagnóstico mais complexo e exigindo métodos avançados de investigação. Esse risco é potencializado em pacientes com comorbidades cardiovasculares, histórico de úlceras, infecção por *Helicobacter pylori*, ou em uso concomitante de antiplaquetários e anticoagulantes. A polifarmácia e a idade avançada também se destacam como fatores agravantes, tanto em termos de incidência quanto de gravidade dos eventos hemorrágicos. Apesar disso, a adoção de agentes gastroprotetores demonstrou eficácia na prevenção dessas complicações, ressaltando a importância da individualização terapêutica e do acompanhamento clínico contínuo para mitigar os efeitos adversos associados ao uso prolongado dos AINEs.

Cho et al. (2015) identificam fatores de risco significativos para sangramentos do intestino delgado (BBS), especialmente em usuários crônicos de AINEs com comorbidades cardiovasculares. A presença de doença arterial coronariana e o uso concomitante de tienopiridinas mostraram-se fortemente associados ao aumento do risco hemorrágico. Essa associação é reforçada pelos achados de Chu, Zhu e Zang (2018), que destacam o uso de medicamentos antiplaquetários como um dos principais fatores de risco em idosos, um

grupo já naturalmente vulnerável a eventos adversos gastrointestinais. Ambos os estudos convergem ao mostrar que a polifarmácia e a presença de doenças crônicas agravam os efeitos adversos dos AINEs. De forma complementar, Mahady et al. (2020) reforçam a ideia de que condições clínicas como hipertensão, doença renal crônica e obesidade aumentam significativamente o risco de sangramento gastrointestinal, especialmente em idosos que fazem uso de aspirina. Esses achados alinham-se aos dados de Chu, Zhu e Zang (2018), que também destacam o histórico de úlceras e infecção por *Helicobacter pylori* como agravantes. Embora Mahady et al. tenham analisado especificamente a aspirina, seus resultados são relevantes para o grupo dos AINEs devido à ação antiagregante plaquetária e potencial lesivo à mucosa gástrica da droga, que são semelhantes às de outros anti-inflamatórios não seletivos.

Já Chu, Zhu e Zang (2018) realizam uma das abordagens mais amplas em termos de população estudada ($n=4.728$) e oferecem uma visão detalhada dos múltiplos fatores de risco envolvidos. A forte associação entre o uso de AINEs e sintomas como melena, hematêmese e desconforto abdominal superior confirma que o sangramento digestivo pode ser precedido de manifestações clínicas inespecíficas, o que reforça a importância do monitoramento contínuo, especialmente em idosos. Por outro lado, Cardile et al. (2016) chamam atenção para um público menos explorado: crianças. Ainda que a maioria dos estudos foque em adultos e idosos, os dados de Cardile et al. revelam que 62% das crianças que usaram AINEs apresentaram lesões gástricas, e 33% desenvolveram lesões duodenais, um achado clínico que gera preocupação e revela que o trato gastrointestinal infantil também está vulnerável aos efeitos adversos dos AINEs. Embora não tenham avaliado diretamente a taxa de hemorragia, os achados endoscópicos e o número significativo de casos com hematêmese (33,3%) sugerem um risco considerável. Diferentemente dos estudos com adultos, a maioria das crianças evoluiu de forma benigna, sem necessidade de procedimentos invasivos, o que pode estar relacionado à menor carga de comorbidades.

Em complemento a essa informação, a análise entre os estudos avaliados, o de Hill et al. (2022) apresenta uma perspectiva divergente. Ao analisar pacientes com lesões contusas de órgãos sólidos, os autores observaram que o uso de AINEs durante a hospitalização não aumentou a necessidade de transfusão sanguínea e esteve até associado à menor taxa de intervenções cirúrgicas e de embolias. Embora esses resultados possam sugerir um perfil de segurança mais favorável em contextos específicos, é importante destacar que o foco do estudo foi diferente: não se tratou de uma avaliação de sangramento digestivo diretamente, mas sim de eventos hemorrágicos e cirúrgicos em um cenário de trauma abdominal. Assim, os achados de Hill et al. não invalidam os resultados dos demais estudos, mas demonstram que a segurança dos AINEs pode variar de acordo com o tipo de lesão e comorbidades, reforçando a necessidade de contextualização clínica individualizada.

Posteriormente So, Kim e Lee (2023) demonstraram que o uso de agentes gastroprotetores pode reduzir significativamente o risco de sangramento gastrointestinal em pacientes com artrite reumatoide que fazem uso prolongado de AINEs. Os autores identificaram que a incidência de sangramento gastrointestinal superior foi menor entre os pacientes que utilizaram inibidores da bomba de prótons (IBP) e DA-9601 (0,4% e 0,5%, respectivamente), em comparação à rebamipida (1,2%). Esses dados sugerem que estratégias de proteção gástrica são eficazes na prevenção de complicações hemorrágicas induzidas por AINEs, sendo que DA-9601, um extrato herbal padronizado, apresentou eficácia semelhante à dos IBPs. Por outro lado, o estudo de Durak, Şimşek e Yüksel (2023) traz uma visão clínica mais direta sobre a gravidade do sangramento gastrointestinal em idosos. Foi observada uma taxa elevada de ressangramento (10%) e mortalidade em 30 dias (16%) em pacientes com GIB não varicoso, sendo a úlcera péptica a principal etiologia, com associação significativa ao uso de AINEs. O destaque para a população idosa é importante, pois reforça que a idade avançada é um fator de risco independente para desfechos clínicos desfavoráveis, especialmente na presença de AINEs, mesmo sem associação com anticoagulantes.

Complementando essas evidências, Lee e Chan (2024) enfocaram o risco aumentado de sangramento gastro intestinal quando os AINEs são combinados com anticoagulantes. Em uma análise de mais de 2.900 pares pareados, a terapia combinada apresentou um risco de sangramento significativamente maior do que a monoterapia com anticoagulantes (HR 1,66; IC 95% 1,30–2,12; $p < 0,001$). Esse risco foi ainda mais pronunciado em idosos (>65 anos e >75 anos) e foi estatisticamente significativo em ambos os sexos. Esses achados reforçam que o uso concomitante de AINEs e anticoagulantes exige cautela clínica, devido à amplificação do risco hemorrágico, especialmente em subgrupos mais suscetíveis.

O estudo de Meshikhes et al. (2021) destaca um caso clínico raro, porém potencialmente letal, de sangramento gastrointestinal obscuro associado ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Diferentemente de estudos populacionais amplos, como os de So, Kim e Lee (2023) e Lee e Chan (2024), este relato ilustra as complexidades clínicas e diagnósticas que os AINEs podem desencadear mesmo quando usados isoladamente. De acordo com os autores, o sangramento gastrointestinal obscuro é definido como

aquele cuja origem não é identificada após investigação inicial por endoscopia digestiva alta e colonoscopia convencional. Ele pode se manifestar por sangramentos persistentes ou recorrentes e exige métodos diagnósticos avançados, como a enteroscopia ou cápsula endoscópica, para localizar a fonte hemorrágica, geralmente no intestino delgado, mas, como no caso descrito por Meshikhes et al., também pode estar localizada no cólon de forma insuspeita. No caso relatado, o paciente apresentou hemorragia grave e de difícil controle, sendo inicialmente submetido a uma ressecção ileocecal sem resolução definitiva. Somente após enteroscopia intraoperatória foram visualizadas múltiplas úlceras colônicas induzidas por AINEs, as quais foram responsáveis pelo sangramento. A recuperação ocorreu apenas após terapia de suporte intensiva associada a enemas com sulfassalazina, que é um tratamento anti-inflamatório tópico mais comum em colites, sugerindo um quadro inflamatório severo associado aos AINEs.

Esse caso reforça a capacidade dos AINEs de causar não apenas lesões gástricas e duodenais, como tradicionalmente descrito, mas também lesões significativas e ulcerativas no cólon, levando a um quadro clínico de difícil diagnóstico. Em comparação com So, Kim e Lee (2023), que mostraram incidência de sangramento gastrointestinal inferior em pacientes com artrite reumatoide em uso crônico de AINEs, Meshikhes et al. acrescentam uma dimensão crítica ao demonstrar a gravidade que esse tipo de sangramento pode alcançar. A presença de múltiplas úlceras colônicas como foco hemorrágico obscurecido enfatiza o desafio diagnóstico em contextos clínicos de hemorragia sem causa aparente, mesmo após investigações iniciais.

4. Conclusão

Após a realização de revisão bibliográfica e análise detalhada dos artigos científicos sobre os impactos fisiológicos da inibição da ciclo-oxigenase 1 (COX-1) decorrente do uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), foi possível reunir informações relevantes sobre os riscos do uso indiscriminado dessa classe de medicamentos. Estes riscos associam-se especialmente ao uso prolongado desses fármacos e à automedicação. O estudo apresenta ainda a influência crítica que a COX-1 pode apresentar quanto à manutenção da homeostase gastrointestinal e hemostática, além de identificar os principais grupos populacionais com maior suscetibilidade aos riscos associados ao uso destes medicamentos, que são os idosos, pacientes com comorbidades e pessoas que fazem uso crônico de AINEs.

O presente estudo ainda reforça a importância da Farmácia Clínica na correta e antecipada identificação dos fatores de risco, na informação transmitida aos pacientes e no acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes que necessitem de tratamentos prolongados de AINEs. Os resultados apontam ainda a necessidade de implementação de estratégias de farmacovigilância com foco na prevenção de complicações gastrointestinais e hemorrágicas. Adicionalmente, reforça-se a necessidade da participação do farmacêutico, junto aos demais profissionais de saúde, para uma maior orientação aos pacientes quanto ao uso dessa classe de medicamentos, além de propor ações e intervenções terapêuticas mais seguras.

Ainda que os resultados apresentados contenham relevantes informações para o tema apresentado, foi possível observar a necessidade da ampliação de estudos nesta área. Estas pesquisas devem contemplar delineamentos clínicos mais robustos, com ensaios clínicos controlados que avaliem de forma quantitativa e qualitativa os impactos causados pelo uso indiscriminado dos AINEs e a importância da intervenção dos farmacêuticos na redução dos impactos causados por estes medicamentos, visando fortalecer as práticas da Farmácia Clínica e aumentar a segurança da população em uso destes fármacos.

5. Referências

1. Assunção TC de, Rodrigues Junior OM. Adverse effects in the indiscriminate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: diclofenac versus ibuprofen. RSD [Internet]. 2022 Oct.12 [cited 2025Mar.19];11(13):e532111335937. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35937>
2. Santos INC, Escobar OS, Rodrigues JLG. Revisão bibliográfica do uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). REASE [Internet]. 31º de maio de 2021 [citado 19º de março de 2025];7(5):330-42. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/1197>
3. Oliveira RB de, Carvalho FL, Andrade LG de. Atenção farmacêutica quanto ao uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (aines). REASE [Internet]. 7º de dezembro de 2023 [citado 19º de março de 2025];9(11):1613-25. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/12429>
4. Silva, M. M., Oliveira, M. C., Couto, V. F., Moreira, T. M., Coelho, Y. N., & Nunes, C. P. O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. Cadernos da Medicina-UNIFESO, v. 2, n. 2, 2019. Disponível em: <https://revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1374>
5. Silva, J. C. S., de Souza, F. D. C. R., & de Andrade Aoyama, E.. A incidência do uso indiscriminado de medicamentos. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde-ReBIS**, v. 2, n. 1, 2020. Disponível em: <http://revista.rebis.com.br/index.php/revistarebis/article/view/138>
6. Santos INC, Escobar OS, Rodrigues JLG. Revisão bibliográfica do uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). REASE [Internet]. 31º de maio de 2021 [citado 10º de abril de 2025];7(5):330-42. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/1197>
7. Lima RM de, Duarte KP. Non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) and self-medication . RSD [Internet]. 2022Mar.31 [cited 2025Apr.9];11(5):e13211527872. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27872>
8. Silva, M. M., Oliveira, M. C., Couto, V. F., Moreira, T. M., Coelho, Y. N., & Nunes, C. P. (2019). O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. Cadernos da Medicina-UNIFESO, 2(2).
9. Aoyama, E., & Delmão, F. M. (2021). Anti-inflamatórios não esteroides (aines) mais vendidos em farmácias comunitárias-revisão de literatura. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde-ReBIS*, 3(2).
10. Egídio AC de M, Andrade LG de, Lobo LC, Silva MS da. Atuação do farmacêutico no processo de intoxicação por analgésicos não-opioides e anti-inflamatórios não-esteroides (AINES). REASE [Internet]. 30º de setembro de 2021 [citado 10º de abril de 2025];7(9):884-9. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2289>
11. Paz AS da, Ralph ACL. O papel da atenção farmacêutica no uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroides (AINES). REDE [Internet]. 16º de julho de 2020 [citado 9º de abril de 2025];3(1):85-92. Disponível em:

- <https://estacio.periodicoscientificos.com.br/index.php/REDE/article/view/491>
12. Santos Júnior D de A, Oliveira Filho EF de, Miranda Neto EG de, Escodro PB. Adverse effects of prolonged use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that inhibit COX-2 in horses: review. RSD [Internet]. 2020Aug.31 [cited 2025May5];9(9):e609997747. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7747>
 13. Goes LM dos S. Análise do papel das ciclo-oxigenases e prostaglandina e sintase-1 microsomal na expressão de proteínas de matriz extracelular, integrinas e migração celular em glioblastoma [Internet]. 2020 ;[citado 2025 maio 05] Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-06052021-161240/>
 14. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 May;31(5):986–1000. doi:10.1161/ATVBAHA.110.207449
 15. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2024 Sep;56(3):387–437. doi:10.1124/pr.56.3.3
 16. Ong CK, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res.* 2020 Mar;5(1):19–34. doi:10.3121/cmr.2007.698
 17. Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA. Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2019. p. 671–716.
 18. Silva L de A, Moraes ARCS de, Santos EC, Freitas RB de, Bezerra CFG, Rozendo IFVN, Costa LGF, Lima JF de, Martins KC, Santos EC. Efeitos adversos do uso de anti-inflamatórios não esteroides por idosos. REAS [Internet]. 30nov.2023 [citado 5jun.2025];23(11):e14223. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/14223>
 19. Pereira JVB, Fontes MB, Rocha LM, Marinho D de O, Pereira AB da S, Mendes AES, Silva I de O, Alencar RM de, Costa ESS da, Pereira MCB. Efeitos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) – revisão sobre os riscos do uso específico desses medicamentos. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2025 Mar. 27 [cited 2025 Jun. 5];8(2):e78609. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/78609>
 20. Machado Cláudio L, Oscar Noguera Servín S, Joaquim Damasceno JV, Ferrazzano Guarize G, Chen Cheng L. Efeitos Cardiovasculares Do Uso Prolongado De Medicamentos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs). *Braz. J. Implantol. Health Sci.* [Internet]. 22º de outubro de 2024 [citado 5º de junho de 2025];6(10):2856-6. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3705>
 21. Guimarães INO, Andrade LG de. Atuação Farmacêutica Frente Ao Uso Indiscriminado De Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (Aines) Por Hipertensos. REASE [Internet]. 30º de abril de 2022 [citado 5º de junho de 2025];8(4):433-44. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/4976>
 22. Andrade GB, Andrade TB, Silva JN da. Uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (aines) por pacientes hipertensos. *Rev Cient Fac Educ e Meio Ambient* [Internet]. 29º de junho de 2022 [citado 5º de junho de 2025];13(1):59-76. Disponível em: <https://revista.unifaema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/1134>
 23. Passos MJB, Brito VAJ, Neto AD de A. Úlcera Gástrica secundária ao uso de anti-inflamatórios: um

- relato de caso. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2025 Feb. 25 [cited 2025 Jun. 5];8(1):e77897. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/77897>
24. Avelar MLS, Neves VC, Ganem VRA, Dias L de ART. Efeitos do uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides na saúde renal e cardiovascular. *Journal of Medical and Biosciences Research* [Internet]. 2025 Feb. 27 [cited 2025 Jun. 5];2(1):1215-32. Available from: <https://www.journalmbr.com.br/index.php/jmbr/article/view/560>
 25. Oliveira A de F, de Oliveira MRC, Monteiro Álefe B. Automedicação com anti-inflamatórios não esteroidais por trabalhadores acometidos pela síndrome LER/DORT: uma revisão. *S* [Internet]. 13º de janeiro de 2021 [citado 5º de junho de 2025];21(2):241-8. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/3422>
 26. Silva LS, Bueno RGP de C, Freitas RMC de C, Maciel MSP, Marcelino TP. Incidência da automedicação no uso indiscriminado de anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais entre universitários de Imperatriz-MA / Incidence of self-medication in the indiscriminate use of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents among university students of Imperatriz-MA. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2019 Jan. 31 [cited 2025 Jun. 5];2(2):862-87. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/1235>
 27. Guedes PRA, Carvalho FL, Andrade LG de. Atuação do farmacêutico na automedicação em idosos quanto ao uso irracional de anti-inflamatórios não esteroides. *REASE* [Internet]. 8º de junho de 2023 [citado 5º de junho de 2025];9(5):3699-714. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/10083>
 28. Silva Maciel L, Vaz de Souza SF, Pereira Marques D, Gomes Skriván A, Lopes Coelho A, Silva Corrêa D, Gonçalves Bahia E, Nunes Costa F, Dias dos Santos G, Sousa Santos J, Silveira Celestino KR, Monteiro da Silva MC, de Albuquerque ME, Cavalcante Lima P, Fidelis Pacheco Hartcopff P, Ladeira do Carmo Schmaltz RM, Padilha dos Santos R, Pinto Silva R, Rodrigues Antunes S, dos Santos Bachinski GR. Automedicação Por Antiinflamatórios Não-Esteroidais (AINEs). *RCF* [Internet]. 21º de junho de 2022 [citado 5º de junho de 2025];3(03). Disponível em: <https://famap.emnuvens.com.br/revista/article/view/42>
 29. Soares LA, Gomes TVTC, Cruz AFP da, Borges JC, Meira RD, Ramos AC de O. Prevalência da automedicação com anti-inflamatórios não esteroides entre pacientes com lesões musculoesqueléticas. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2024 Jun. 11 [cited 2025 Jun. 5];7(3):e70451. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/70451>
 30. Filho RLD, Nobre M suelleny de C, de Sousa MNA. Fatores De Risco Associados À Automedicação Pelo Uso De Anti-Inflamatórios Em Idosos. *Rev. Contemp.* [Internet]. 1º de junho de 2022 [citado 5º de junho de 2025];2(3):836-54. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/208>
 31. Sagioneti FT, Oliveira G de M, Calvo AM. Estudo sobre o consumo de anti-inflamatórios não esteroidais pela população adulta brasileira: estudo piloto [Internet]. *Anais.* 2023 ;[citado 2025 jun. 05] Available from: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/9a650018-1515-4d1c-8bd3-613fe122e53e/3201233.pdf>
 32. Cho KM, Park SY, Chung JO, Jun CH, Kim TJ, Son DJ, Kim BS, Park CH, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Risk factors for small bowel bleeding in chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *J Dig Dis.* 2015 Sep;16(9):499-504. doi: 10.1111/1751-2980.12269. PMID: 26147360.
 33. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Di Nardo G, Dall'Oglio L, Rea F,

- de'Angelis GL, Bizzarri B, Guariso G, Masci E, Staiano A, Miele E, Romano C. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 7;22(5):1877-83. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1877. PMID: 26855547; PMCID: PMC4724619.
34. Chi TY, Zhu HM, Zhang M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(18):e0665. doi: 10.1097/MD.00000000000010665. PMID: 29718891; PMCID: PMC6392961.
 35. Mahady SE, Margolis KL, Chan A, Polekhina G, Woods RL, Wolfe R, Nelson MR, Lockery JE, Wood EM, Reid C, Ernst ME, Murray A, Thao L, McNeil JJ. Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial. *Gut*. 2021 Apr;70(4):717-724. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321585. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32747412; PMCID: PMC7957959.
 36. Hill JH, Kuhlman J 3rd, LaRiccía A, Ngo A 3rd, Hyland SJ, Spalding MC. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Are Not Associated With Increased Bleeding in Blunt Solid Organ Injury. *J Trauma Nurs*. 2022 Sep-Oct 01;29(5):235-239. doi: 10.1097/JTN.0000000000000670. PMID: 36095269.
 37. So MW, Kim A, Lee SG. DA-9601 has protective effects comparable to those of proton pump inhibitor and rebamipide against nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced upper and lower gastrointestinal bleeding in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide study using Korean Health Insurance Review and Assessment Service database. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jul 5;103(27):e38801. doi: 10.1097/MD.00000000000038801. PMID: 38968495; PMCID: PMC11224839.
 38. Meshikhes HA, Duhaileb MA, Alzahir AA, Almomen SA, Meshikhes AN. Obscure Gastrointestinal Bleeding Due to Non-steroidal Anti-inflammatory Drug-Induced Colopathy. *Cureus*. 2021 Dec 8;13(12):e20278. doi: 10.7759/cureus.20278. PMID: 35018270; PMCID: PMC8741528.
 39. Durak MB, Şimşek C, Yüksel İ. Clinical Outcomes of Older Patients with Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding Taking Anti-Thrombotic or Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents. *Türk J Gastroenterol*. 2023 Sep;34(9):918-924. doi: 10.5152/tjg.2023.23226. PMID: 37603303; PMCID: PMC10543992.
 40. Lee M, Cha JM. Real-World Bleeding Risk of Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Combotherapy versus Anticoagulant Monotherapy. *Gut Liver*. 2024 Sep 15;18(5):824-833. doi: 10.5009/gnl230541. Epub 2024 May 10. PMID: 38726558; PMCID: PMC11391146.
 41. Sugisaki N, Iwakiri R, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Fujimoto S, Eguchi Y, Fujimoto K. A case-control study of the risk of upper gastrointestinal mucosal injuries in patients prescribed concurrent NSAIDs and antithrombotic drugs based on data from the Japanese national claims database of 13 million accumulated patients. *J Gastroenterol*. 2018 Dec;53(12):1253-1260. doi: 10.1007/s00535-018-1483-x. Epub 2018 Jun 12. Erratum in: *J Gastroenterol*. 2018 Dec;53(12):1292-1293. doi: 10.1007/s00535-018-1510-y. PMID: 29948304.