

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JACQUELINE DOS SANTOS CARVALHO

OS RISCOS DEVIDO AO USO INDISCRIMINADO DOS ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs): UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JACQUELINE DOS SANTOS CARVALHO

OS RISCOS DEVIDO AO USO INDISCRIMINADO DOS
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs):
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de
Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de
Medicina.

Orientador: Professor Wallace Pacienza Lima

Duque de Caxias

2022

Ficha Catalográfica

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JACQUELINE DOS SANTOS CARVALHO

OS RISCOS DEVIDO AO USO INDISCRIMINADO DOS ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDIAIS (AINEs): UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2022

Duque de Caxias

2022

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, a quem devo tudo o que sou e o que um dia virei a ser e tudo que eu tenho, aos meus pais, e aos meus irmãos por tudo que fizeram e fazem por mim, pelo amor e dedicação a mim doados, por sempre acreditarem na minha capacidade e serem grandes incentivadores desse sonho. Sem vocês eu nada seria.

AGRADECIMENTOS

A Deus, aos meus pais e meus irmãos. Agradeço também ao meu orientador, Wallace Pacienza Lima, pela dedicação e esmero para me orientar nesse trabalho o melhor possível mesmo em meio a tantas ocupações.

EPÍGRAFE

*"Onde houver amor pela arte da
medicina, também haverá amor pela
humanidade." Hipócrates.*

RESUMO

Introdução: Os medicamentos mais vendidos no mundo são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias os tornam uma opção de tratamento de primeira linha para dor, febre e inflamação. Devido a esse uso generalizado, o conhecimento dos efeitos adversos é importante para a conscientização sobre os riscos do uso indiscriminado. **Objetivos:** Realizar uma revisão bibliográfica não sistemática sobre os riscos devido ao uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais com artigos publicados entre 2010 à 2022. **Métodos:** Levantamento bibliográfico por busca eletrônica nas bases de dados indexadas. Critérios de inclusão e exclusão foram aplicados e, posteriormente, selecionados 28 artigos para realização do estudo. **Resultados:** O incentivo ao uso de medicamentos, difícil acesso à assistência médica em algumas regiões e a falta de esclarecimento estão entre os principais desencadeantes da automedicação. Entre os AINEs mais comercializados, destacam-se o diclofenaco e a nimesulida. E as dores musculares se apresentaram como a primeira causa de busca pela medicação. O uso indiscriminado aumentou a ocorrência de reações adversas, sendo os eventos cardiovasculares os mais graves, com risco de parada cardíaca. O risco de complicações gastrointestinais é de 3 a 5 vezes maior em usuários de AINEs. Lesões hepáticas e renais parecem ser menos relatadas. **Conclusão:** O uso indiscriminado de AINEs pelo seu baixo custo e facilidade de acesso sem prescrição é associado a uma série de complicações clínicas e efeitos adversos, exigindo uma conscientização especial dos consumidores visando equilibrar os riscos e os benefícios de seu uso para tratamentos.

Palavras-chave: Anti-inflamatório não esteroidal; agente anti-inflamatório, automedicação, efeitos adversos.

ABSTRACT

Background: The most sold drugs in the world are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties make them a first-line treatment option for pain, fever and inflammation. Due to this widespread use, knowledge of adverse effects is important to raise awareness of the risks of indiscriminate use. **Objectives:** To carry out a non-systematic literature review on the risks due to the indiscriminate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with articles published between 2010 and 2022. **Methods:** Bibliographic survey by electronic search in indexed databases. Inclusion and exclusion criteria were applied and, later, 28 articles were selected for the study. **Results:** Encouraging the use of medication, difficult access to medical care in some regions and the lack of clarification are among the main triggers of self-medication. Among the most commercialized NSAIDs, diclofenac and nimesulide stand out. And muscle pain was the first cause of seeking medication. Indiscriminate use increased the occurrence of adverse reactions, with cardiovascular events being the most serious, with a risk of cardiac arrest. The risk of gastrointestinal complications is 3 to 5 times higher in NSAID users. Liver and kidney injuries seem to be less reported. **Conclusion:** The indiscriminate use of NSAIDs due to their low cost and ease of access without prescription is associated with a series of clinical complications and adverse effects, requiring a special awareness of consumers in order to balance the risks and benefits of their use for treatments.

Keywords: Anti-inflammatory agents, non-Steroidal; anti-inflammatory agents; self medication, adverse effects

LISTAS DE ABREVIATURAS

AA - Ácido araquidônico

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroidais

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

COX - Ciclo-oxigenase

COX-1 - Ciclo-oxigenase-1

COX-2 - Ciclo-oxigenase-2

COX-3 - Ciclo-oxigenase-3

GI - Gastrointestinal

LT – Leucotrieno

PGD 2 - Prostaglandina D 2

PGE 2 - Prostaglandina E 2

PGF 2- Prostaglandina F 2

PGG 2 - Prostaglandina G 2

PGH 2 - Prostaglandina H 2

PGI2 - Prostaciclina

PGs - Prostaglandinas

SNC - Sistema Nervoso Central

TxA2 - Tromboxano A2

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	12
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1- Histórico	14
2.2- Classificação	15
2.3- Mecanismo de ação	17
2.4- Efeitos adversos	18
3 – OBJETIVOS	20
4 – MATEIRAL E MÉTODOS	20
5 – RESULTADOS	21
5.1. O uso excessivo de AINEs e a automedicação	21
5.2. Principais AINEs comercializados e utilizados pela população.....	23
5.3. Principais sítios acometidos por reações adversas	23
5.3.1. Riscos cardiovasculares	23
5.3.2. Trato gastrointestinal	25
5.3.3. Nefropatia por AINEs	25
5.3.4. Dano hepático	26
6 – DISCUSSÃO	27
7 – CONCLUSÃO.....	29
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30



1 – INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão atualmente entre os medicamentos mais consumidos no mundo, apresentam potente atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética e possuem como principais mecanismos de ação a inibição da ciclo-oxigenase (COX), a enzima responsável pela biossíntese das prostaglandinas e do tromboxano¹. Eles são considerados para tratamentos de curto prazo de condições dolorosas comuns, incluindo dores de cabeça e dor menstrual, e para terapias de longo prazo de doenças inflamatórias crônicas, incluindo osteoartrite e artrite reumatoide.²

Os AINEs também estão associados a um risco aumentado de efeitos adversos como cardiovasculares, gastrointestinais e renais. Cerca de 40% dos usuários de AINEs têm sintomas gastrointestinais superiores e seu risco relativo médio de desenvolver úlceras pépticas (não) complicadas é de três a cinco vezes maior do que o de não usuários. Dentre os vários AINEs, o diclofenaco é o mais usado em todo o mundo.¹

A Inflamação é a resposta de defesa a um estímulo prejudicial, podendo citar como exemplo infecções, anticorpos e ferimentos físicos. Independente da irritação inicial, os sintomas típicos da inflamação incluem: dor, calor, tumor e rubor. As características mecânicas da resposta inflamatória são vasodilatação local transitória e aumento da permeabilidade capilar, estando presente também a infiltração de leucócitos e fagócitos, degeneração tecidual e fibrose. A biossíntese de prostaglandinas é marcadamente aumentada em tecidos inflamados. Os inibidores da COX, que inibem a formação de prostanoídes, são agentes anti-inflamatórios eficazes e muito utilizados, evidenciando o papel geral das prostaglandinas como mediadores pró-inflamatórios.³

Atualmente são conhecidas três isoformas das enzimas COXs: COX-1, COX-2 e COX-3. A isoforma COX-1 é demonstrada constitutivamente em vários tecidos, como, por exemplo: rins, coração, plaquetas e estômago e, está ligada juntamente a sinalização que ocorre entre as células e no equilíbrio tecidual. A isoforma COX-2 ocorre por um mecanismo de indução atuando principalmente nas células do processo inflamatório,

pois quando estas células são ativadas facilitam a resposta inflamatória. Já a isoforma COX-3, no entanto, é uma variante da isoforma COX-1.⁴ O coração, córtex cerebral e a medula espinhal são os locais onde a COX-3 existe em maior quantidade.^{4,5}

Os AINEs inibem a biossíntese de prostanóides por meio de sua atividade nas enzimas COX COX-1 e COX-2. As duas isoformas da COX (COX-1 e COX-2) têm funções diferentes, e a inibição dessas isoformas resulta em diferentes efeitos terapêuticos e efeitos colaterais. Esforços para evitar os efeitos colaterais gastrointestinais associados à inibição da COX-1 levaram ao desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2 chamados “coxibs”, que foram projetados para inibir a COX-2 enquanto poupavam a COX-1 em doses terapêuticas.⁶

O uso irracional e a venda livre de medicamentos anti-inflamatórios vêm gerando vários problemas causados por seus efeitos adversos, que poucos conhecem, o que leva a uma grave intoxicação, envenenamento e até a morte. A partir do momento em que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) passou a controlar a comercialização de antibacterianos através da RDC 20/2011 pôde-se observar um aumento em seu consumo sendo na maioria das vezes de modo indiscriminado, pessoas estariam migrando dos antibacterianos para os anti-inflamatórios na expectativa que um e outro apresentem as mesmas indicações terapêuticas sem conhecer seus perigos.⁷

Os fatores para o consumo massivo de AINEs vão desde uso em diversas síndromes dolorosas, prevenção de eventos isquêmicos cardiovasculares e cerebrovasculares como também a condição de sua venda sem necessidade de receita. Além disso, seu uso aumenta com a idade, já que muitas condições de dor crônica, estão relacionadas à idade. Logo, é uma das drogas que, se utilizadas em longo prazo, aumenta a morbidade principalmente de idosos, visto que utilizam vários medicamentos que podem apresentar interações. Dessa forma, o conhecimento dos efeitos adversos é importante, possibilitando uma visão ampla dessa problemática a fim da implementação de medidas resolutivas, como exemplo conscientização da população dos riscos provocados pelo AINEs.⁸

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 - Histórico

Alguns marcos históricos dos anti-inflamatórios podem serem divididos, principalmente, no seu nascimento da medicina fitoterápica, na descoberta do ácido acetilsalicílico, na descoberta do ibuprofeno, do grave evento do benaxoprofeno, e da descoberta do coxibs e a "era pós-coxibes".⁹ Os anti-inflamatórios não esteroidais não existiam até o final do século 19. Entretanto, o uso de substâncias anti-inflamatórias não esteróides é anterior ao surgimento da medicina moderna. Em que, em 1763 dc, Edward Stone, utilizou a casca de salgueiro para tratar a febre, seguindo a Doutrina das assinaturas, que afirmava que a força curativa da natureza estaria próxima a doença, ou seja, o salgueiro crescia em região úmidas onde a febre (malária) era endêmica. 100 anos depois Johan Andreas Buchener isolou a substância química presente na casca de salgueiro e chamaram de salacina.¹⁰

Posteriormente, Raffaele Piria tratou a salacina para produzir o ácido salicílico, este tinha propriedades medicinais profundas, entretanto causava sangramento, diarreia e irritações intestinais graves. Já Felix Hoffmann, um químico alemão que trabalhava para a empresa Bayer, acetilou o ácido salicílico gerando o ácido acetilsalicílico, primeiro medicamento verdadeiramente sintético do mundo, foi patenteado em 6 de março de 1899 e foi chamado de aspirina.¹⁰ Logo após, em 1961, o professor de inglês Stewart Adams descobriu as propriedades antiinflamatórias do ibuprofeno em cobaias. Já em 1976, o cientista britânico John Vane descobriu que o mecanismo do ácido acetilsalicílico é a inibição da produção de prostaglandinas por meio do bloqueio da enzima prostaglandina sintetase ou ciclooxigenase (COX), achado crucial que lhe rendeu o Prêmio Nobel que lhe foi concedido em 1982. A razão essencial para agrupar diferentes drogas com diferentes estruturas químicas sob o nome de AINEs é porque todos eles inibem a enzima COX.⁹

O benaxoprofeno foi um AINE que possui dois curiosos registros na história da segurança de medicamentos, o primeiro e o de menor permanência no mercado farmacêutico, durou apenas cerca de 3 meses (maio a 4 de agosto de 1982) antes de ser retirado, devido a sua associação com hepatotoxicidade e insuficiência renal. Como

segundo registro, detém a apresentação do maior número de documentos para uma ação judicial. Já em 1991 foi demonstrada a existência de duas isoformas de COX, que foram denominadas COX-1 e COX- 2, ambos são codificados por genes diferentes, têm estruturas químicas semelhantes, têm 60% de concordância na sequência de aminoácidos e padrões de expressão únicos.⁹ Em 1995, a primeira geração de AINEs seletivos para COX-2, celecoxib (Celebrex®) e rofecoxibe (Vioxx®), entrou em ensaios clínicos.¹⁰

Desde 2001, o apogeu dos coxibes parece ter chegado ao fim, com a demonstração de que essas drogas poderiam alterar o equilíbrio natural entre a atividade protrombótica do tromboxano A2 (TxA2) e a atividade antitrombótica da prostaciclina (PGI2) e desencadear eventos trombóticos cardiovasculares. Em setembro de 2004, o rofecoxib foi retirado do mercado farmacêutico mundial. Mais tarde, em 2005, o FDA Retirou valdecoxibe, por outro lado, o celecoxibe permanece no mercado, mas sob uma caixa preta alertando sobre seus efeitos cardiovasculares adversos. Em 2007, o lumiracoxibe seguia o mesmo destino, o que não foi aprovado pelo FDA e foi retirado de vários países devido à sua alta hepatotoxicidade. A cardiotoxicidade dos coxibes é atualmente considerada um efeito de classe.⁹

2.2 - Classificação

Os AINEs são categorizados de diferentes maneiras, como classificação com base na estrutura química (tabela 1) ou com base na inibição seletiva de enzimas ciclooxigenase. A seletividade COX-2 de AINEs é relatada de forma diferente dependendo do método usado. No entanto, em geral, os AINEs são divididos em dois grupos principais: inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) -2 (COXIBs) e AINEs não seletivos (tabela 2). Recentemente, uma nova variante da COX-1 denotada por COX-3 foi identificada. No entanto, seu papel não é bem compreendido.¹¹

Tabela 1
Classificação química de AINEs

Grupo	Exemplos)
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico, sulfassalazina
Derivados de ácido propiônico	Ibuprofeno *, naproxeno *, cetoprofeno *, flurbiprofeno, fenoprofeno, oxaprozina.
Ácidos piranocarboxílicos	Etodolac *
Ácido heteroaril acético	Tolmetin, diclofenac, cetorolac *
Alcanones	Nabumetona
Ácidos indolacéticos, indenoacéticos	Indometacina, sulindac, etodolac *
Oxicams	Piroxicam, meloxicam
Pirrolpirrol	Cetorolac *
Fenamatas	Ácido mefenâmico, meclofenâmico ácido
Diários-heterociclos (COXIBs)	Rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, paracoxib, etoricoxib, lumiracoxib

* Molécula quiral adotada da referência (12) com modificações.

Fonte: Harirforoosh S et al., 2013

Tabela 2
Classificação dos anti-inflamatórios não esteroides
segundo sua seletividade para a ciclo-oxigenase

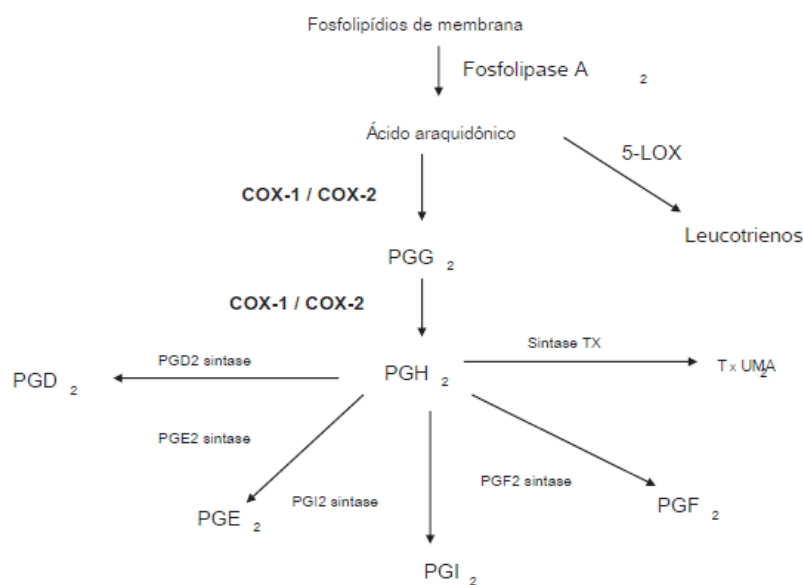
Anti-inflamatórios não Esteroides Classificação	
Não seletivos (COX-1 e 2) (tradicionais, convencionais)	Seletivos (COX-2) (COXIBs)
Aspirina	Rofecoxibe (Vioxx)
Acetaminofeno	Valdecoxibe (Bextra)
Indometacina (Indocid)	Parecoxibe
Ibuprofeno (Motrin, Dalsy)	Celecoxibe (Celebra)
Naproxeno (Naprosin)	Etoricoxibe (Arcoxia)
Sulindac (Clinoril)	Lumiracoxibe (Prexige)
Didlofenaco (Voltaren)	
Piroxicam (Feldene)	
β-Piroxicam (Cicladol)	
Meloxicam (Movatec)	
Cetoprofeno (Profenid)	

Fonte: Espinoza TO et al., 2015

2.3 - Mecanismo de ação

O ácido araquidônico é produzido a partir do fosfolipídio de membrana sob a ação da fosfolipase A. A reação COX inicial converte ácido araquidônico (AA) em prostaglandina G₂ (PGG₂), e a reação subsequente de peroxidase reduz PGG₂ para prostaglandina H₂ (PGH₂), que é então convertido por várias isomerases específicas de células e sintases em cinco prostaglandinas (PGs) primários biologicamente ativos: prostaglandina D₂ (PGD₂), prostaglandina E₂ (PGE₂), prostaglandina F₂ (PGF₂), prostaciclina (PGI₂) e tromboxano A₂ (TxA₂). Esses produtos agem como mensageiros secundários, interagindo com a proteína G prostanoide acoplada e outros receptores. Leucotrienos também são originados a partir do ácido araquidônico através da ação da lipooxigenase (5-LOX).¹² (Figura1).

Figura 1 – Mecanismo de ação dos AINEs



Fonte: Bacchi S et al., 2012

Estes fármacos inibem a ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), isoenzimas da ciclo-oxigenase, que assim agem como inibidores diretos da síntese de prostaglandina e tromboxano a partir do ácido araquidônico. COX-1 é a forma constitutiva da COX, encontrada em plaquetas, células endoteliais vasculares, estômago e rins, onde está envolvido na produção de prostaglandinas, responsáveis pela proteção da parede do estômago (prostaglandina E₂), a agregação plaquetária (tromboxano A₂) e função renal (prostaglandina I₂). COX-2 é a forma induzida na presença de inflamação,

mas pode também ser encontrada em tecidos cerebrais e renais, na ausência de inflamação. A suprarregulação da COX-2, em algumas áreas do sistema nervoso central (SNC) leva à produção de prostaglandinas (tais como PGE₂) que estão envolvidas na dor, febre e inflamação.¹³

2.4 - Efeitos adversos

Embora os AINEs sejam muito eficazes para reduzir a dor e a inflamação, ao mesmo tempo, foi relatado que esses medicamentos causam vários efeitos adversos, como lesão da mucosa gastrointestinal, úlceras pépticas, complicações renais, edema e pressão alta.^{12,14,15} Os AINEs que possuem maior preferência para a COX-1 tendem a apresentar maiores taxas de efeitos colaterais gastrintestinais, enquanto aqueles que inibem preferencialmente a COX-2 podem apresentar risco elevado de eventos adversos cardiovasculares. Estas questões devem ser levadas em consideração ao decidir sobre o regime de tratamento ideal em termos individuais.¹³

Os efeitos adversos são principalmente o risco de sangramento gastrointestinal (GI), um dos elementos fundamentais da farmacoepidemiologia da insuficiência renal ou cardíaca e, mais recentemente, de um risco aumentado de doença cardíaca isquêmica e infarto do miocárdio. Todos estes são dependentes da dose e da duração. Outras reações adversas, como lesão hepática ou reações cutâneas, não são específicas e foram observadas com todos os AINEs, além de um aumento reversível da transaminase dependente da dose e da duração.¹⁶

Os AINEs inibem as enzimas COX-1 e COX-2, os distúrbios renais variam de acordo com a seletividade a essas duas enzimas e as doses e tempos administrados. A nefrotoxicidade por AINEs é muito rara em pessoas saudáveis, no entanto, em pacientes idosos e aqueles com comorbidades (por exemplo, insuficiência cardíaca, cirrose hepática e doença renal crônica) e interação medicamentosa (por exemplo, inibidores da enzima convertase, diuréticos) podem desenvolver insuficiência renal aguda. Assim, as principais reações adversas dos AINEs ao nível do sistema renal são insuficiência renal aguda devido a alterações na hemodinâmica renal, necrose tubular aguda, nefrite

intersticial ou necrose papilar, bem como distúrbios eletrolíticos (hiponatremia e hipercalcemia), hipertensão e edema.⁹

A mucosa gástrica possui um dos sistemas de defesa mais eficazes do corpo, capaz não só de resistir aos danos, mas também de uma impressionante capacidade de repará-los uma vez ocorridos. Nesse sistema defensivo, as prostaglandinas PGE2 e PGI2 desempenham um papel importante, que estimulam a secreção de muco e bicarbonato e mantêm o fluxo sanguíneo da mucosa. A base fisiopatológica da gastropatia por AINEs é justamente a inibição da síntese dessas prostaglandinas, levando à menor secreção de muco, bicarbonato e reduzindo o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica. Além disso, os AINEs induzem um aumento na adesão de leucócitos (principalmente neutrófilos) no endotélio vascular da microcirculação gastrointestinal.⁹ Uso concomitante de agentes protetores da mucosa como inibidores da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol) pode ser utilizado para reduzir os danos gástricos intestinais.^{11,17}

As mais importantes consequências da inibição seletiva da COX-2 em relação ao coração são a propensão à trombose, pelo desvio do balanço pró trombótico/antitrombótico na superfície endotelial, além da perda do efeito protetor da regulação superior da COX-2 na isquemia miocárdica e no infarto do miocárdio.¹⁷

Os benefícios dos AINEs comumente usados dependem essencialmente do alívio da dor (e da febre) e da redução da inflamação. Eles estão entre as drogas mais amplamente usadas em todo o mundo, essencialmente como analgésicos por curtos períodos de tempo. Alguns pacientes os usam em doses mais altas por longos períodos de tempo para tratar doenças inflamatórias. Entretanto, tais medicamentos podem provocar reações adversas que associado ao fator da não necessidade da venda com receita se tornam questões preocupantes, cabíveis de discussão.

3 – OBJETIVOS

Objetivo geral: Realizar uma revisão bibliográfica não sistemática sobre os riscos devido ao uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais com artigos publicados entre 2010 à 2022.

Objetivos específicos: Identificar as complicações causadas com o uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Verificar quais os efeitos adversos com uso de AINEs. Demonstrar os principais sítios acometidos com o uso do anti-inflamatório.

4 – MATERIAIS E METÓDOS

O presente estudo é uma revisão não sistemática da literatura, realizada nos meses de março, abril e maio de 2022, sobre o tema “Os riscos devido ao uso indiscriminado dos Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Os descritores foram buscados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com a ferramenta Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), a saber: Anti-inflammatory agents, non-Steroidal; anti-inflammatory agents; self medication, adverse effects. Uma vez definida a estratégia de busca, foi realizado o levantamento bibliográfico por busca eletrônica nas bases de dados CAPES, SciELO, LILACS e PubMed.

Os critérios para inclusão foram artigos na íntegra em português, inglês e espanhol, publicados nos anos de 2010 a 2022. A partir das publicações encontradas, foram selecionados 102 artigos com títulos pertinentes ao estudo, desses, 8 foram excluídos por duplicidade. Após leitura do resumo, 28 continham abordagens relevantes sobre a temática abordada. Além disso, foram utilizados os livros “As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman” (12ª edição), e “Rang & Dale: Farmacologia” (8ª edição) no estudo em questão. Em seguida ocorreu a leitura criteriosa dos artigos, em que as informações pré-definidas foram extraídas, e tiveram a qualidade das informações analisadas. A partir disso, foi possível realizar a síntese de informações pertinentes à revisão de literatura e a redação dos resultados.

5 – RESULTADOS

5.1. O uso excessivo de AINEs e a automedicação

O incentivo ao consumo de medicamentos, além de ser feito por meio de propagandas e pela internet, soma-se à falta de conhecimento de alguns profissionais da saúde sobre a segurança dos fármacos, o que leva à falta de informação e esclarecimento sobre o uso indiscriminado aos pacientes. Ainda, o difícil acesso à assistência médica em muitas regiões faz com que aqueles que necessitam de ajuda especializada deixem de procurar e optem pela automedicação¹⁸.

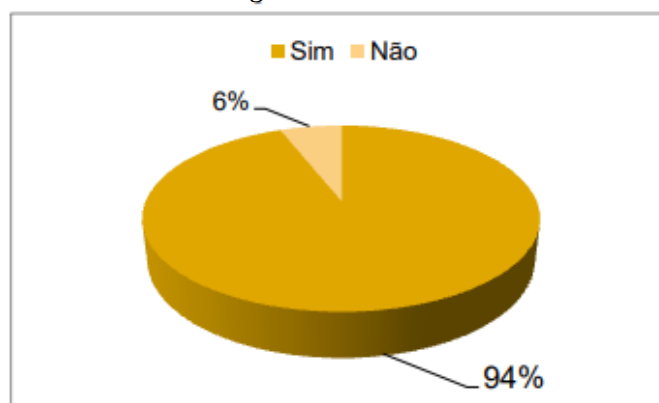
Atualmente no mercado farmacêutico existem mais de 50 diferentes tipos de AINEs, utilizados no tratamento da dor aguda, moderada e crônica, decorrente de processo inflamatório¹⁹. Dantas (2019) analisou a venda de medicamentos, com e sem prescrição, em três farmácias no município de Caicó/RN. O estudo mostrou que, das 1.874 vendas realizadas nos meses de fevereiro e maio de 2019, 1.377 foram por automedicação, o que corresponde a 73,5%, enquanto apenas 497 foram feitas de acordo com prescrição médica. Resultados assim são correlacionados ao fato de que os AINES são de venda livre e possuem baixo custo, facilitando o acesso à população²⁰.

Um estudo realizado no Centro de Referência, na Atenção à Saúde do Idoso, de um Hospital Público de Ensino em Belo Horizonte/MG, composto por pacientes idosos maiores de 60 anos, demonstrou que 80,6% dos participantes usavam medicamentos pela automedicação. Os medicamentos do sistema musculoesquelético, incluindo relaxantes musculares e AINEs, foram os mais frequentes, correspondendo a 36,1%. Em seguida estavam os fármacos para o sistema nervoso, com 35,3%, sendo o principal grupo antipiréticos e analgésicos, como a dipirona²¹.

De acordo com Noronha e colaboradores (2021), existe uma relação entre o aumento da idade, principalmente em indivíduos de 50 anos ou mais, e um maior uso de AINEs. Tal relação seria devido a presença de morbidades específicas, sobretudo das relacionadas à dores. A pesquisa foi realizada em uma drogaria no Espírito Santo do

Pinhal/SP, através da aplicação de 100 questionários entre clientes frequentes²². Quando questionados sobre a ingestão de anti-inflamatórios, a maioria dos participantes (94%) afirmou ter consumido a medicação pelo menos uma vez no prazo de 6 meses que antecederam o estudo (Gráfico 1).

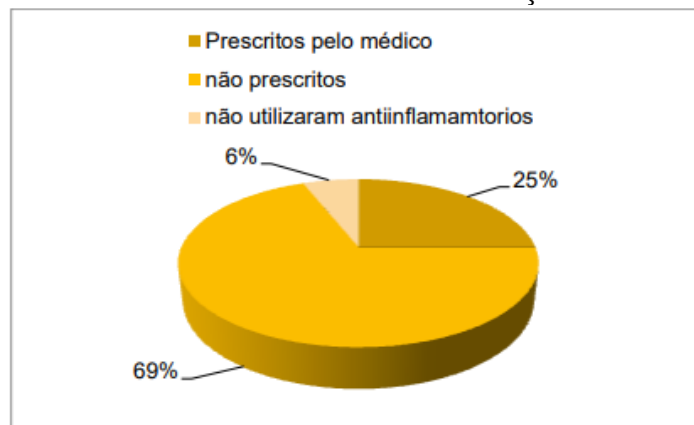
Gráfico 1. Ingestão de anti-inflamatórios.



Fonte: Noronha JI et al., 2021.

Em relação ao uso sem prescrição médica, 69% responderam que o fazem (Gráfico 2). Ao averiguar as razões da automedicação, 27,54% informou que fizeram o uso por conta própria por já terem a medicação em casa, enquanto 24,63% disseram ter procurado um profissional da saúde, que não um médico, antes do uso, na maioria dos casos um farmacêutico.

Gráfico 2. Índice de automedicação.



Fonte: Noronha JI et al., 2021.

5.2. Principais AINEs comercializados e utilizados pela população

Os fármacos mais vendidos no mundo são os AINEs. Sua ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória os torna a primeira linha de escolha terapêutica para o alívio da dor, febre e inflamação. Um estudo feito por Dantas (2019), coletando dados de venda de três farmácias comunitárias localizadas no município de Caicó/RN, mostrou que os anti-inflamatórios estavam entre os medicamentos mais vendidos, correspondendo a 89,7% do total de vendas em um período de dois meses.

Aoyama e Delmão (2021) destacaram, através de uma revisão bibliográfica que abordou 34 artigos sobre a temática, o uso indiscriminado de AINES e os mais comumente utilizados. Analgésicos e AINEs são usados aleatoriamente por cerca de 40% da população, sendo diclofenaco o mais vendido, seguido por nimesulida, piroxicam e ibuprofeno. A pesquisa identificou, ainda, que 14% dos entrevistados faziam uso da medicação diariamente e 29% a utilizavam para dores musculares.

No contexto específico da automedicação, os mais utilizados são ibuprofeno (23%), dipirona (22%), diclofenaco sódico (17%), nimesulida (14%), torsi-lax (5%) e piroxicam (5%)⁵. De maneira geral, é possível observar similaridades nas listas de AINEs mais vendidos demonstradas em diferentes artigos. A variação entre os estudos está na ordem em que essas medicações se apresentam, tanto em comercialização quanto em uso.

5.3. Principais sítios acometidos por reações adversas

5.3.1. Riscos cardiovasculares

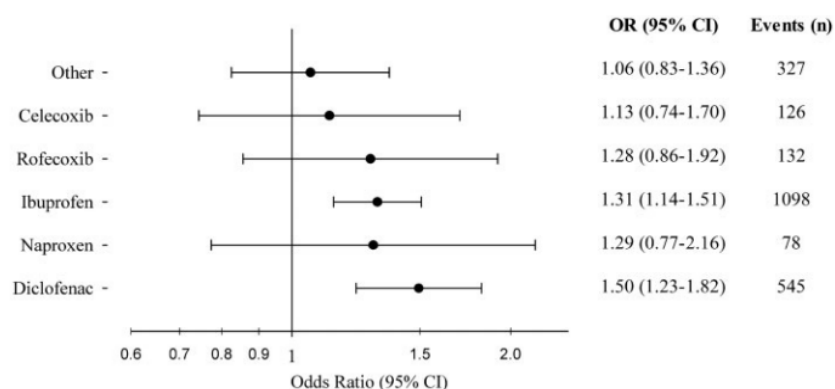
Ao iniciar um tratamento com AINEs, faz-se necessário um balanço entre riscos e benefícios. A promoção da agregação plaquetária e vasoconstrição pelo medicamento, no uso a longo prazo, pode levar a danos cardiovasculares, cerebrovasculares e potencialmente a formação de placas plaquetárias na circulação sanguínea, com potencial de evolução para trombos sistêmicos. Nesse contexto,

Batlouni (2010) destaca a importância da avaliação individual dos riscos cardiovasculares para cada paciente e cita, ainda, o aumento do risco de infarto do miocárdio causado pelo uso habitual de AINEs.

Apesar da associação feita na literatura entre os inibidores seletivos da COX-2 e eventos cardiovasculares, quando comparados ao diclofenaco, um AINE tradicional, não foi observada diferenças significativas. Em 121 estudos controlados com placebo, ocorreram 216 eventos vasculares em 18.190 pacientes/ano tratados com inibidor seletivo da COX-2, comparados com 112 estudos em 12.639 pacientes/ano no grupo placebo, correspondendo a um aumento relativo de 42% na incidência de um primeiro evento vascular grave. No total, a incidência de eventos vasculares graves foi similar entre um inibidor seletivo da COX-2 e qualquer AINE tradicional (1,0%/ano vs 0,9%/ano), principalmente quando utilizados por longos períodos de tempo¹⁷.

No estudo de coorte de Sondergaard e colaboradores (2017) foi demonstrado que o uso de qualquer AINE está associado a um risco significativamente aumentado de parada cardíaca. Ao investigar, separadamente, esse risco com os tipos mais comuns de AINEs utilizados (Figura 2), verificou-se que o ibuprofeno e diclofenaco são os mais intimamente relacionados à complicação²³.

Figura 2. Risco de parada cardíaca fora do hospital após tratamento com os tipos mais comuns de anti-inflamatórios não esteroides.



Fonte: Sondergaard KB et al., 2017.

5.3.2. Trato gastrointestinal

Na meta-análise feita por Sostres e colaboradores (2010) observamos que cerca de 10% dos pacientes em uso de AINES a longo prazo interrompem o tratamento por causa de efeitos adversos gastrointestinais, sendo as mais comuns dispepsias, náuseas, vômitos, dor abdominal e azia, que podem estar presentes em até 40% dos usuários da medicação. A ocorrência de complicações é descrita em aproximadamente 1-1,5% dos pacientes no primeiro ano de tratamento, e quando úlceras sintomáticas são incluídas, este número sobe para 4-5%.

O risco relativo médio de desenvolver complicações gastrointestinais graves é de 3 a 5 vezes maior entre os usuários de AINES, quando comparados aos não usuários. No entanto, as complicações são variáveis, dependendo da presença de um ou mais fatores de risco, destacando-se a história prévia de úlcera péptica, idade e uso concomitante de aspirina como os mais importantes e frequentes²⁴.

5.3.3. Nefropatia por AINEs

A incidência de injúria renal causada pelo uso de AINEs não é comumente relatada, principalmente entre indivíduos previamente saudáveis e que não fazem uso abusivo ou de altas doses dessa medicação. Lucas e colaboradores (2019) apontam a idade avançada e a presença de comorbidades, que por si só já levam a uma diminuição da taxa de filtração glomerular, como fatores de risco para a nefrotoxicidade causada pelo uso de AINEs.

Nos rins, as prostaglandinas atuam como vasodilatadoras, aumentando a perfusão renal. Essa vasodilatação atua como uma contra regulação de mecanismos, como a atuação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, culminando em uma forma compensatória de assegurar o fluxo adequado ao órgão. O uso de AINEs inibe esses mecanismos, podendo causar lesão renal aguda. Há, ainda, uma forte associação entre altas doses da medicação e o surgimento de lesão renal aguda em idoso e entre o uso a longo prazo e a doença renal crônica¹⁵.

5.3.4. Dano hepático

O risco de hepatotoxicidade induzida por AINEs é muito pequeno quando comparado a outros efeitos adversos. Bessone (2010) traz em sua pesquisa os principais dados epidemiológicos acerca do efeito hepático do uso da medicação. A incidência de lesão é de 1,7 a cada 100.000 indivíduos expostos. Em contraste, uma maior taxa de hepatotoxicidade é observada entre pessoas com mais de 75 anos, 5,7 vezes maior risco de doença hepática quando comparado com pessoas com menos de 45 anos.

A nimesulida mostrou uma incidência ligeiramente maior de lesão hepática e uma taxa de hospitalização mais alta do que a observada com os outros AINEs, 33 por 100.000 pacientes/ano e 22 por 100.000 pacientes/ano, respectivamente. Em contrapartida, um estudo prospectivo duplo-cego avaliou a incidência de hepatotoxicidade induzida por diclofenaco em 17.289 pacientes, mostrando que os pacientes que sofreram reações adversas a medicamentos associadas ao diclofenaco raramente necessitaram de internação hospitalar (23/100.000 pacientes). Também foi observado os sintomas de doença hepática relacionados se desenvolveram precoce ou tardiamente após o início da terapia medicamentosa, concluindo uma baixa taxa de ocorrência de internações e baixa hepatotoxicidade relacionadas ao diclofenaco²⁵.

6 – DISCUSSÃO

Em virtude do exposto, verificou-se que os AINEs são os medicamentos mais comercializados a nível mundial. Esse cenário é pertinente especialmente no Brasil, muito disto devido à facilidade ao acesso e desinformação daqueles que fazem o uso²⁶. Seu consumo exacerbado é um problema em potencial que comprovadamente pode se tornar um risco à vida. Infelizmente, a maioria da população não tem conhecimento de que apesar de haver mais de 50 tipos de AINEs no mercado, não são todos os considerados totalmente seguros e, por consequência disso, existem reais riscos associados à automedicação e efeitos adversos resultantes do uso a longo prazo²⁷.

Em indivíduos com idade mais avançada, o uso deve ser evitado principalmente pela correlação a altas taxas de toxicidade. Tanto o consumo por prescrição médica quanto a automedicação oferecem ao idoso um maior risco, uma vez que somado a politerapia, os AINEs tornam esses indivíduos mais suscetíveis aos efeitos adversos por interações medicamentosas²⁸.

Como dito anteriormente, o mecanismo de ação dos AINEs é através do bloqueio de enzimas ciclo-oxigenases (COX1, COX2 e COX3), evitando que haja a produção das prostaglandinas (PGs) e dos tromboxanos (TX2), que são os principais mediadores do processo inflamatório. O aumento do risco cardiovascular de inibidores seletivos da COX2 ainda não está bem claro, visto que nenhuma predição de risco cardiovascular pode ser baseada nesta seletividade²⁹. Todavia, também não é possível afirmar que o uso de um inibidor tradicional é seguro no que se refere a este efeito adverso.

Os AINEs não evidenciam relevantes malefícios em pacientes não acometidos previamente por doenças renais, jovens e sem comorbidades. Entretanto, por seu efeito dose-dependente, deve-se ter grande cautela no uso crônico, uma vez que ocorre o aumento das chances de desenvolvimento de alguma toxicidade e morbidade. Já é bem elucidado na literatura que indivíduos com função renal comprometida são os mais

acometidos pelo uso tempo-dependente dos AINEs. A ação da COX-2 está associada à manutenção hidroeletrolítica no âmbito renal, o que piora seus efeitos em situações de desidratação, diminuição da perfusão renal ou danos renais previamente existentes²⁶.

Ainda não está claro se os AINEs são responsáveis por danos hepáticos ou respiratórios em larga escala. Coleta de dados rigorosa, cautela e comprometimento clínico são necessários ao julgar o potencial efeito desses medicamentos. Apesar da escassez de estudos epidemiológicos bem desenhados, há evidências de que a maioria dos AINEs são medicamentos seguros com baixo risco de lesão hepática²⁵. Já agentes anti-inflamatórios biológicos empregados no tratamento de doenças reumatológicas podem causar infecções respiratórias e doenças pulmonares não infecciosas³⁰.

Diante disso, a indicação dessa classe de medicamentos deve ser bem avaliada, sempre verificando o risco-benefício, além de levar em consideração o paciente em questão e os potenciais efeitos ocasionados por seu uso. É importante que o usuário tenha consciência de que os AINEs podem apresentar efeitos adversos e ainda riscos quando o mesmo já apresenta comorbidades. O acompanhamento profissional é essencial para o sucesso da terapia medicamentosa, para orientação e conscientização sobre medicamentos, que quando não utilizados de forma correta, se tem impactos de forma direta na saúde do usuário.

7 – CONCLUSÃO

A automedicação e suas consequências é um problema de saúde pública, visto que é praticada em todo país, em diversas escalas e com muitos grupos de medicamentos, destacando-se os AINEs pelo baixo custo e facilidade de acesso sem prescrição. Decorrente disso, observa-se a ocorrência de efeitos colaterais não desejados, atrasado no tratamento e diagnóstico de sintomas, e até surgimento e agravos de doenças. Isso exige uma conscientização especial visando equilibrar os riscos e os benefícios no tratamento com AINEs, especialmente dentro de um cenário em que muitos mecanismos e associações ainda não estão completamente elucidados na literatura.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). BMJ (Clinicalresearch ed.) [Internet]. 2013 Jun [Cited 2022 Mar 24]; 346 (f3195): 1-7. DOI:10.1136/bmj.f3195
- 2- Pereira-Leite C, Nunes C, Jamal SK, Cuccovia IM, Reis, S. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Therapy. A Journey Toward Safety. Med. Res. Rev. [Internet]. 2016 dec [Cited 2022 Mar 24]; 37 (4): 802-859. DOI: 10.1002/med.21424
- 3- Brunton LL, Chabner BA, Knollman BA. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 12th ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2012, 959-960p.
- 4- Sandoval AC, Fernandes DR, Silva EA da, Terra Júnior AT. O uso indiscriminado dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES). Rev Cient Fac Educ e Meio Ambient [Internet]. 2017 dec [cited 2022 mar 24]; 8(2): 165-76. Available from: <https://revista.faema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/589>
- 5- Aoyama EA, Delmão FM. Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) mais vendidos em farmácias comunitárias: revisão de literatura. Rev Bras Interdiscip Saúde-ReBIS. [Internet]. 2021 jun [cited 2022 mar 24]; 3(2): 29-35. Available from: <https://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis/article/download/199/158/485>
- 6- Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pain Res. [Internet]. 2015 Febr [cited 2022 mar 24]; 8 (1): 105-118 DOI: 10.2147/JPR.S75160
- 7- Pedroso CR, Batista FL. O uso indiscriminado dos antiinflamatórios não esteroidais. Revista saúde e ciência em ação, Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde. [Internet]. 2017 Jan - jul [cited 2022 mar 24]; 3(1): 48 – 69.
- 8- Ely LS, Engroff P, Guiselli SR. Uso de anti-inflamatórios e analgésicos por uma população de idosos atendida na Estratégia Saúde da Família. Rev. bras. geriatr. Gerontol. [Internet]. Sept 2015. [Cited 2022 Mar 24]; 18 (3): 475-485. DOI: 10.1590/1809-9823.2015.14141.
- 9- Espinoza TO, Soto FL. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. Rev. gastroenterol. Perú, Lima. [Internet] 2015 oct [Cited 2022 Mar 24]; 35 (1): 63-71
- 10- Vonkeman HE, Laar MAFV. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. [Internet] 2010 [Cited 2022 Mar 24]; 39(4), 294–312. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.001
- 11- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societecanadienne des sciences pharmaceutiques [Internet]. 2013 Dec [Cited 2022 Mar 24]; 16 (5): 821-47. DOI:10.18433/j3vw2f
- 12- Bacchi S, Palumbo P, Sponta A. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry. [Internet] 2012. [Cited 2022 Mar 24]; 11 (1): 52-64 DOI:10.2174/187152312803476255
- 13- Geller M, Krymchantowski AV, Steinbruch M, et al. Use of diclofenac in clinical practice: review of the therapeutic evidence and pharmacologic actions. Rev. Soc. Bras. Clín. Méd. [Internet]. 2012 jan.-fev. [Cited 2022 Mar 24]; 10(1): 29-38

- 14- Zheng L, and Xinping D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *Cellbiochemistryandbiophysics*. [Internet]. 2013 Nov. [Cited 2022 Mar 24]; 69(2). DOI:10.1007/s12013-013-9791-5
- 15- Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*. [Internet]. 2018. [Cited 2022 Mar 24]; 41 (1): 124-130. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107
- 16- Moore N, Duong M, Gulmez SE et al. Pharmacoeconomics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapie* [Internet] 2018 oct [Cited 2022 Mar 24]; 74(2): 271-277. DOI:10.1016/j.therap.2018.11.002
- 17- Batlouni M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet] Apr 2010. [Cited 2022 Mar 24]; 94 (4): 556-563. DOI: 10.1590/S0066-782X2010000400019.
- 18- Lima RM, Duarte KP. Anti-inflamatório não Esteróides (AINEs) e automedicação. *Research, Society and Development*. [Internet]. Mar 2022. [Cited 2022 Mar 24]; 11 (5). DOI: 10.33448/rsd-v11i5.27872
- 19- Sandoval AC, Fernandes DR, Silva EAD, Terra Júnior AT. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente* [Internet]. 2017 [Cited 2022 mar 22]; 8 (2): 165-176. DOI: 10.31072/rcf.v8i2.589
- 20- Dantas KDO. Perfil de vendas de medicamentos anti-inflamatórios em farmácias comunitárias no município de Caicó-RN. *Universidade Federal de Campina Grande/PB*. [Internet]. 2019. [Cited 2022 Mar 24];
- 21- Oliveira SBVD, Barroso SCC, Bicalho MAC, Reis AM. Perfil de Medicamentos Utilizados Por Automedicação Por Idosos Atendidos em Centro de Referência. *Einstein (São Paulo)*. [Internet]. 2018. [Cited 2022 mar 24]; 16 (4): 1 - 7. DOI: 10.31744/einstein_journal/2018AO4372
- 22- Noronha JI, Giardini IJM, Pasotti DV, Teixeira CMP. Análise da prevalência da automedicação com anti-inflamatórios não esteroidais em uma drogaria de espírito santo do Pinhal-SP. *Revista Faculdades do Saber*. [Internet]. 2021. [Cited 2022 Mar 24]; 6(12): 814-822.
- 23- Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lippert FK, Folke F. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case–time–control study. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. [Internet]. 2017 Apr. [Cited 2022 Mar 24]; 3(2): 100-107. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw041.
- 24- Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. [Internet]. 2010 Apr. [Cited 2022 Mar 24]; 24(2):121-132. doi: 10.1016/j.bpg.2009.11.005.
- 25- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage?. *World Journal of Gastroenterology*. [Internet]. 2010 Dec. [Cited 2022 Mar 24]; 16(45): 5651-61. doi: 10.3748/wjg.v16.i45.5651.
- 26- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale: *Farmacologia*. 8ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2016.

- 27- Santos EJS, da Silva Filho SM, Guedes JP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and kidney problems. Research, Society and Development. [Internet]. 2021. [Cited 2022 Mar 24]; 10(15): e301101522923. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.22923
- 28- Castel-Branco MM, Santos AT, Carvalho RM, Caramona MM, Santiago LM, Fernandez-Llimos F, Figueiredo IV. As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. Acta Farmacêutica Portuguesa. [Internet]. 2013. [Cited 2022 Mar 24]; 2 (2) ,p.79-87. Available from: <https://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/3/103>
- 29- Trelle S, Reichenbach S, Eandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM et al. Cardiovascular safety of non-steroidal antiinflammatory drugs: network meta-analysis. The BMJ. [Internet]. 2011 Jan. [Cited 2022 Mar 24]; 342 (c7086): 1-11. DOI:10.1136/bmj.c7086
- 30- D Joseph, G R Tintinger, J Ker, N Pannell. Adverse effects of biologic anti-inflammatory agents on the respiratory system: A review. African Journal of Thoracic and Critical Care Medicine. [Internet]. 2021. [Cited 2022 Mar 24]; 27(2): 53-59. DOI: 10.7196/AJTCCM.2021.v27i2.117



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO ELETRÔNICA
NO SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS UNIGRANRIO
(SIBI) – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO MEDICINA**

Eu, Jacqueline dos Santos Carvalho, portador da carteira de identidade número 3064285, emitida por SSP, inscrito no CPF sob número 12677392747, residente e domiciliado na Rua: Rua Projetada N°01 Bairro Garrafão, Itapemirim – ES, telefone (28)99274-9502, endereço eletrônico carvalhosjacqueline@hotmail.com

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação intitulada: Os riscos devido ao uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): Uma revisão bibliográfica apresentada em 05/2022 para a Universidade do Grande Rio Prof. José de Souza Herdy, como requisito para obtenção do grau de médico, autorizo a instituição supracitada a disponibilizar através de seu site ou portal ou delegar esta atividade, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra citada, conforme permissões assinaladas, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir da data da defesa desta obra.

Duque de Caxias, 23 de maio de 2022.

Jacqueline dos Santos Carvalho
Autor