

EXPLORANDO A ESTRUTURA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINE's) ATRAVÉS DAS FUNÇÕES QUÍMICAS ORGÂNICAS (FQO) E AS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES

Jair Coelho da Silva¹
Alex Sandro Rodrigues Baiense²
Leonardo Guimarães de Andrade³

RESUMO: Os Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINE's) têm como objetivo básico controlar os sinais da inflamação; as Funções Químicas Orgânicas (FQO) têm principal relevância no processo de inibição das enzimas ciclooxigenases 1 e 2, parte de um conjunto de ligações e interações moleculares capazes de dar a esse fármaco a capacidade de exercer seu papel, diminuindo assim a produção de prostaglandinas, moléculas englobadas no processo inflamatório e responsável por sinais químicos celulares lipídicos similares a hormônios. Assim, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são medicamentos altamente empregados para combater o processo inflamatório. No entanto, a utilização inapropriada e indiscriminada desses fármacos tem suscitado preocupações interligadas às reações adversas e aos impactos na saúde pública. **Objetivo:** Investigar o papel das funções químicas orgânicas e das interações moleculares presentes nos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) a fim de compreender a estrutura química e comportamental desses fármacos. **Resultados:** Foram encontrados o total de 70 artigos, nas plataformas de buscas: PUBMED e SCIELO entre 2019 à 2024, dentro dos idiomas português e inglês. Sendo somente 10 artigos escolhidos. **Conclusão:** A grande dificuldade do profissional farmacêutico está direcionada à orientação e educação quanto o uso dos AINEs bem como a todos os medicamentos existentes. O cenário pode ser complicado, mas o farmacêutico deve persistir para mudar paradigmas e costumes que prejudicam a saúde da sociedade. É necessário descobrir no campo científico, novas drogas com eficiência e segurança garantidas, que demonstrem melhores benefícios e que possam respaldar uma boa recuperação com menos efeitos adversos.

356

Palavras-chave: Anti-inflamatórios. Não esteroides. AINE's. Interações. Intermoleculares.

ABSTRACT: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) have as their basic objective to control pain, fever and inflammation; however, each function exerted in the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2 enzymes is part of a set of molecular bonds and interactions capable of giving this drug the ability to play its role, thus decreasing the production of prostaglandins, molecules encompassed in the inflammatory process and responsible for lipid cellular chemical signals similar to hormones. Thus, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs that are highly used to relieve pain and reduce inflammation. However, the inappropriate and indiscriminate use of these drugs has raised interrelated concerns about adverse reactions and public health impacts. **Objective:** To investigate the role of organ functions and molecular interactions present in non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in order to understand the chemical and behavioral structure of these drugs. **Results:** A total of 70 articles were found in the search platforms: PUBMED and SCIELO between 2019 and 2024, in Portuguese and English. Only 10 items were chosen. **Conclusion:** The great difficulty of the pharmaceutical professional is directed to the orientation and education regarding the use of NSAIDs as well as all existing medications. The scenario can be complicated, but pharmacists must persist in order to change paradigms and customs that harm the health of society. It is necessary to discover in the scientific field, new drugs with guaranteed efficiency and safety, that demonstrate better benefits and that can support a good recovery with fewer adverse effects.

Keywords: Anti-inflammatories. Non-steroidal. NSAIDs. Interactions. Intermolecular.

¹Graduando Farmácia em Universidade Iguazu.

²Professor orientador. Farmacêutico Industrial. Professor de Tecnologia Industrial Químico Licenciado Advogado Pós-graduado Lato Sensu em Análises clínicas.

³ Graduação em Enfermagem Graduação em odontologia Professor nos cursos de graduação Farmácia Graduação em Fisioterapia Graduação Estética Graduação em Educação a Distância na Universidade Iguazu. Mestrado em Parasitologia. Mestrado em Ciências Ambientais.

I. INTRODUÇÃO

A rápida evolução industrial e as mudanças de padrão de consumo têm impactado uma grande atenção a respeito das várias substâncias químicas usadas nos processos de produção. Neste contexto de preocupação, o termo Microcontaminantes de Preocupação Emergente (MPE) surgiu para designar substâncias não precisamente novas, mas que existe muito tempo são consumidas pela sociedade, em que a presença e significado só agora estão sendo esclarecidos (BELL *et al.*, 2019).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estabelecem um papel crucial no tratamento de uma diversidade de condições inflamatórias. Estes compostos, amplamente usados para aliviar o processo inflamatório, têm um mecanismo de ação através da inibição das enzimas ciclooxigenase (COX), diminuindo assim a produção de prostaglandinas, moléculas englobadas no processo inflamatório e responsável por sinais químicos celulares lipídicos similares a hormônios (MARQUEZ *et al.*, 2021).

Assim, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são medicamentos altamente empregados para aliviar a dor e diminuir inflamações. No entanto, a utilização inapropriada e indiscriminada desses fármacos tem suscitado preocupações interligadas às reações adversas e aos impactos na saúde pública. Nesse contexto, a atenção farmacêutica emerge como uma ferramenta crucial para fornecer a utilização racional e seguro dos AINES para propiciar melhores resultados terapêuticos aos pacientes (MARQUEZ *et al.*, 2021).

Todavia, a monitorização regular dos pacientes em tratamento com AINES é outra parte crucial da atenção farmacêutica. Isso engloba avaliar a resposta do paciente ao tratamento, realizar exames laboratoriais para detectar possíveis efeitos colaterais e ajustar o tratamento conforme preciso (GUIMARÃES *et al.*, 2022).

O estudo das estruturas químicas e a reatividade chamada de Relação Estrutura e Atividade (REA) é essencial para entender como essas moléculas interagem no organismo, fornecem seus efeitos terapêuticos e configuram seu potencial de inibição da enzima COX. Cada derivado possui características distintas, sendo eles: o salicilato, derivados do ácido propiônico, derivados do ácido fenil acético, derivados do ácido enólico, derivados do ácido antranílico (fenamato), sulfonilamidas e os inibidores de COX-2 (celecoxibes) (GUIMARÃES *et al.*, 2022).

Possuem várias funções orgânicas em sua composição, como grupos carboxílicos, amínicos, ésteres, enóis e aromáticos, que corroboram para a sua atividade biológica. As interações químicas presentes influenciam tanto sua estabilidade quanto sua capacidade de se ligar a alvos biológicos, como receptores e enzimas.

Essas interações não somente determinam a eficácia, mas também podem ter afetação em seu perfil de segurança, uma vez que distintas estruturas químicas podem levar a efeitos colaterais distintos. A investigação das interações intermoleculares entre os seus receptores é crucial para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e seguros (MARQUEZ *et al.*, 2021).

As interações intermoleculares também podem modificar a molécula e torná-la mais polar de maneira a intensificar seus efeitos, prova disso são as moléculas que possuem efeitos indutivos, caracterizados pela presença de átomos altamente eletronegativos, como por exemplo, o flúor (VERAS *et al.*, 2019).

Encima disso, dentre as diversas classes de microcontaminantes destacam-se os fármacos (segunda mais pesquisada no Brasil), representados por uma série de medicamentos como antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios e contraceptivos orais com alto potencial, mesmo em baixas concentrações (VERAS *et al.*, 2019).

Um dos problemas mais recorrentes na Unidade Básica de Saúde em questão é a grande quantidade de pacientes fazendo utilização indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroides, exclusivamente pessoas mais idosas, do sexo feminino, obesos e sedentários. Mensalmente são liberadas mais de 50 receitas nesse seguimento de medicações, fora as incontáveis solicitações de pacientes que não tem indicação, mas querem levar essas medicações porque não tem mais em casa. Desta forma, realizar uma intervenção nesse seguimento é de extrema importância, porque nota-se que a comunidade em questão não tem conhecimento suficiente a respeito dos efeitos futuros dessas drogas no organismo, inclusive aumento do risco cardiovascular, úlcera gástrica, lesão renal e hepática dentre outros agravos (VERAS *et al.*, 2019).

Além disso, sua relação entre estrutura química e atividade biológica (REA) propicia uma base para a compreensão de como alterações estruturais podem impactar a eficácia, a segurança e até a produção de novos anti-inflamatórios com menos efeitos colaterais ou que haja com mais eficiência na inibição de uma enzima mais específica, como exemplo, os inibidores de COX-2 (MARQUEZ *et al.*, 2021).

Em suma, a atenção farmacêutica desempenha um papel crucial de prevenção quanto a utilização inapropriada de AINES. Através de orientação apropriada, monitorização e colaboração com outros profissionais de saúde, os farmacêuticos podem desempenhar um papel significativo na promoção do uso seguro e eficaz desses medicamentos minimizando os riscos associados.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o papel das Funções Químicas Orgânicas (FQO) e das interações moleculares presentes nos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) a fim de compreender a estrutura química e comportamental desses fármacos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conceituar a estrutura química dos AINE's e identificar as principais Funções Químicas Orgânicas (FQO) em sua composição;
- Descrever as interações químicas presentes nas moléculas dos AINE's;
- Avaliar o impacto das funções orgânicas nos AINE's e sua atividade biológica;
- Identificar as principais interações intermoleculares no complexo fármaco-receptor;
- Apresentar a importância da medida de atenção farmacêutica

3. REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 ESTRUTURAS QUÍMICAS E AS FUNÇÕES QUÍMICAS ORGÂNICAS (FQO) QUE SE DESTACAM NOS AINES

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são uma classe de compostos amplamente utilizados no tratamento de uma variedade de condições inflamatórias. Os AINES abrangem uma grande classe de medicamentos com extrema diversidade estrutural e funcional (DINDU, SAMIK, *et al*; 2020). Apesar da diversidade de suas estruturas químicas, todos esses

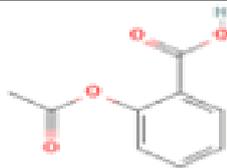
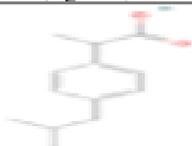
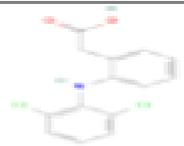
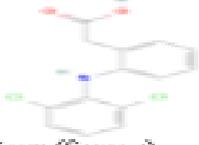
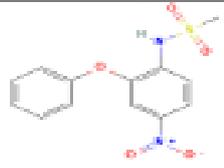
medicamentos compartilham as mesmas propriedades terapêuticas (DINDU, SAMIK, *et al*; 2020).

Nesse caso para identificação molecular de um AINE é necessário observar uma característica básica presente em sua estrutura. Segundo Smith (2018) a estrutura básica dos AINES consiste em um anel aromático contendo um ácido carboxílico ou sulfônico e uma cadeia lateral variável, que confere propriedades específicas a cada composto. Assim, o ácido carboxílico é fundamental para a interação dos AINEs com o sítio ativo da COX, enquanto os anéis aromáticos e as cadeias laterais determinam a especificidade e a potência da inibição (JONES E BROWN, 2020).

Mesmo contendo uma estrutura molecular base, os AINES apresentam diferentes derivações que configuram propriedades específicas a eles. Tradicionalmente, os AINEs eram classificados com base nas suas características químicas, sendo que a maioria dos AINES populares são categorizados como principais derivados do ácido salicílico, ácido acético, ácido enólico, ácido antranílico ou ácido propiônico (DINDU, SAMIK, *et al*; 2020).

Diante do desenvolvimento de novos fármacos capazes de serem específicos, foi observado que os AINES também podem ser classificados quanto ao seu mecanismo em não-
seletivos quanto à isoforma, que inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2, e em AINE seletivos da COX-2 (DINDU, SAMIK, *et al*; 2020).

Portanto ao observar a estrutura química e as funções orgânicas que se destacam, pode-se identificar porque uma determinada molécula de um AINE tem a capacidade de ser seletiva ou não-seletiva. A maioria dos AINES seletivos da COX-2 apresenta um grupo lateral relativamente volumoso, que se alinha com uma bolsa lateral grande no canal de ligação do ácido araquidônico da COX-2, mas que dificulta a sua orientação ideal no canal de ligação menor da COX-1 (BELL *et al.*, 2019). Para melhor visualização das estruturas químicas e suas funções orgânicas, deve-se observar a tabela abaixo:

Grupo	Estrutura química	Mecanismo de ação	Exemplos
Derivados do ácido salicílico	 Aspirina (figura 1)	Inibição de COX-1 e COX-2	Aspirina, diflunisal, ácido salicílico e seus sais
Derivados do ácido propiônico	 Ibuprofeno (figura 2)	Inibição não seletiva de COX-1 e COX-2	Ibuprofeno, naproxeno
Derivados do ácido fenil acético	 Diclofenaco (figura 3)	Inibição não seletiva de COX-1 e COX-2	Diclofenaco, indometacina, acetometacina, tolmetina, sulindaco,
Derivados do ácido anilínico (oxicam)	 Piroxicam (figura 4)	Inibição não seletiva de COX-1 e COX-2	Piroxicam, *meloxicam
Derivados do ácido antranílico (fenamatos)	 Meclofenamato (figura 5)	Inibição não seletiva de COX-1 e COX-2	Meclofenamato, ácido mesfenâmico
Inibidores seletivos da COX-2 (Coxibs)	 Celecoxibe (figura 6)	Inibição seletiva de COX-2	Celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe, parecoxibe, lumiracoxibe, etoricoxibe
Sulfonamidas	 Nimesulida (figura 7)	Mais afinidade pela COX-2	Nimesulida

Fonte: Pubchem (2014).

3.1.1 Salicilatos

Os salicilatos representam uma classe significativa de AINEs que compartilham uma estrutura química comum com base no ácido salicílico. A aspirina (ácido acetilsalicílico) é o representante mais conhecido dessa classe e tem sido amplamente utilizada como agente anti-inflamatório, analgésico e antipirético por décadas (BELL *et al.*, 2019).

A estrutura básica dos salicilatos consiste em um anel aromático contendo um grupo ácido carboxílico na posição orto e uma cadeia lateral variável, que determina suas propriedades farmacológicas específicas. Como exemplo, a aspirina (figura 1) é um inibidor não seletivo da COX devido à sua capacidade de acetilar o grupo hidroxila da serina nos sítios ativos da COX da COX-1 e COX-2 (BINDU, SAMIK, *et al*; 2020).

Segundo Goodman e Gilman (2019) o ácido salicílico é tão irritante que só pode ser usado externamente; por conseguinte, os vários derivados desse ácido foram sintetizados para uso sistêmico. Compreendendo duas grandes classes de fármacos: os ésteres do ácido salicílico obtidos por substituições do grupo carboxila e os ésteres de salicilato obtidos de ácidos orgânicos, nos quais se mantém o grupamento carboxila e a substituição ocorre no grupo hidroxila (GOODMAN, GILMAN; 2019)

3.1.2 Derivados Do Ácido Propiônico

A principal derivação desses compostos inclui o ácido propiônico, que serve como precursor para a síntese de diversos fármacos. Entre esses medicamentos, destacam-se o ibuprofeno, o naproxeno e o ácido flufenâmico, amplamente utilizados para aliviar a dor e a inflamação associadas a condições como artrite (BINDU, SAMIK, *et al*; 2020).

A estrutura química dos ácidos propiônicos é notável por sua cadeia carbônica de três átomos de carbono, com um grupo carboxila (-COOH) em uma das extremidades. Estudos de Hu *et al.* (2019) destacaram que essa estrutura, muitas vezes com substituições como grupos fenil e isobutil, confere propriedades específicas aos diferentes compostos. Essa estrutura é reconhecida por sua capacidade de inibir a enzima ciclo-oxigenase (COX), desempenhando um papel essencial na redução da síntese de prostaglandinas e, conseqüentemente, no alívio da dor e da inflamação (HU *et al.*, 2019)

Os efeitos adversos dos ácidos propiônicos, documentados em estudos como o de Clark *et al.* (2020), concentram-se principalmente no trato gastrointestinal. Eles podem incluir úlceras, sangramento gastrointestinal e irritação. Esses efeitos adversos podem ser mais pronunciados em pacientes com histórico de distúrbios gastrointestinais.

3.1.3 Derivados Do Ácido Fenil Acético

Os ácidos acéticos incluem medicamentos como diclofenaco, indometacina e sulindaco. Sua estrutura química consiste em um grupo carboxílico ligado a estruturas aromáticas e substituintes variados. Eles tendem a ser mais potentes do que os ácidos propiônicos, porém com maior risco de efeitos colaterais, especialmente gastrointestinais.

Ácido Acético e Derivados: Diclofenaco de sódio, Indometacina, Sulindaco, Etodolaco, Cetorolaco. Esta subclassificação inclui medicamentos como o ácido acetilsalicílico (aspirina), o diclofenaco e o indometacina. O ácido acetilsalicílico é o protótipo dos AINES e possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Sua ação anti-inflamatória e analgésica é resultado da capacidade de inibir a propriedade das prostaglandinas, alcançada pelo bloqueio das enzimas ciclo-oxigenases-1 e ciclo-oxigenases -2 (COX-1 e COX-2). Percebe-se que o diclofenaco apresenta um grau moderado de seletividade em relação à COX-2 (UZZAMAN *et al*, 2021).

3.1.4 Derivados Do Ácido Enólico

Os ácidos enólicos, também conhecidos como oxicam, apresentam um anel heterocíclico com um grupo enol. Piroxicam e meloxicam são exemplos dessa classe. Uma característica dos ácidos enólicos é sua longa meia-vida, permitindo doses menos frequentes. Eles também têm um perfil de segurança relativamente favorável, mas podem causar efeitos colaterais gastrointestinais (UZZAMAN *et al.*2021).

O meloxicam é um AINE pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados dos oxicams e corresponde ao dióxido derivado da 4-hidroxibenzotiazinacarboxamida. Caracteriza-se como um pó amarelo, praticamente insolúvel em água e com alta solubilidade em ácidos fortes e bases. As drogas desta classe apresentam potente atividade em todos os modelos clássicos de inflamação sendo, por isso, muito utilizadas no tratamento da artrite reumatóide, na osteoartrite e osteoartrose dolorosa (UZZAMAN *et al.*2021).

Em voluntários saudáveis, o meloxicam nas concentrações de 7,5 e 15 mg causou menos danos na mucosa gastrintestinal quando comparado ao piroxicam na concentração de 20 mg. A farmacodinâmica do meloxicam indica uma ação parcialmente seletiva para a COX-2, sendo inferior se comparada aos coxibes, mas superior ao demonstrado por outros AINES

convencionais como a indometacina, o ibuprofeno ou naproxeno, sugerindo assim uma melhor tolerabilidade gastrointestinal da droga em comparação com outros AINEs menos seletivos (UZZAMAN *et al.* 2021).

3.1.5 Derivados Do Ácido Antranílico

Este grupo inclui meclofenamato, ácido mefenâmico e outros compostos derivados do ácido fenâmico, que é um derivado do ácido antranílico. Os antranilatos são outra classe de AINE que são derivados N-aryl substituídos do ácido antranílico. O diclofenaco, derivado do ácido 2- arilacético, é o AINE antranilato mais amplamente utilizado, encontrado em diversas formulações, incluindo comprimidos analgésicos, injeções, apresentações tópicas e *sprays* de ação rápida (CLARK *et al.*, 2020).

Ácido mefenâmico: possui dois radicais metil ligado ao anel substituinte; Ácido flufenâmico: possui um grupo CF₃ ligado a um anel - é o mais potente; Ácido etofenamato: é o PF do ácido flufenâmico. Os derivados do ácido antranílico possuem ação: analgésica (dores de baixa intensidade) antiinflamatória antipirética (CLARK *et al.*, 2020).

Devem ser empregados em tratamentos de até 1 semana, o mecanismo de ação inibe a COX e podem antagonizar efeitos das prostaglandinas, entretanto, os efeitos colaterais podem ser: distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, constipação, diarreia, náuseas, vômitos cefaléia vertigem mal-estar; as hemorragias são menos recorrentes quando comparada com a aspirina (CLARK *et al.*, 2020). 364

3.1.6 Sulfonamidas

Os ácidos sulfônicos são menos comuns e caracterizados pela presença do grupo sulfonamida. Um exemplo é a nimesulida. Apesar de terem um perfil de segurança específico, esses compostos podem aumentar o risco de toxicidade hepática em certos casos. Outros campos de utilização para os ácidos sulfônicos são na produção de drogas antibacterianas, corantes e também como catalisadores, trocadores de íons, usados para a purificação da água através da deionização, emulsificantes, dispersantes, umectantes, entre outros (CLARK *et al.*, 2020).

3.1.7 Inibidores de COX₂

Sulfona, Nimesulida, Meloxicam e Etodolaco, causam menores efeitos nesses dois anéis são ligados por um espaçador que pode ser: heteroátomo: S ou O. Nimesulida, Meloxicam e Etodolaco - causam menores efeitos no TGI (1^o Geração), foram feitas modificações na Nimesulida (2^o Geração) para aumentar a sua seletividade. Verificaram que era importante a ausência do grupo COOH e presença do grupo sulfonamida ou sulfona. A nimesulida: Ação antiinflamatória, antitérmica, analgésica, antioxidante e inibe agregação plaquetária baixos efeitos Uso: doenças reumáticas/ articulares; febre; cefaleias; mialgias; dores pós-operatórias (JONES E BROWN, 2020).

A estrutura e atividade dos inibidores seletivos da COX₂ são: anel aromático que pode ser substituído por H, F, CH₃ ou Cl, outro anel aromático funcionalizado. Pode ser substituído por CH₃, SO₂, CH₃, NHSO₂, NH₂, SO₂, esses dois anéis são ligados por um espaçador que pode ser: heteroátomo: S ou O anel central: heterocíclico, carbocíclico, aromático ou heteroaromático. COXIBES: foram criados para serem utilizados em osteoartrite, artrite reumatóide, dor aguda e dismenorréia.

Os coxibes foram retirados do mercado (exceto Celecoxibe – o menos potente) porque o seu consumo por mais de 1 1/2 ano aumentava o risco de infarto, pois ao inibir a COX₂, promovem a formação de tromboxana A₂, pelas plaquetas, e então ocorre o aumento da formação de coágulos. Os AINEs de segunda geração atuam de forma mais seletiva sobre COX₂, causando pouco efeito TGI, mas precisam apresentar leve efeito inibitório por COX₁, para evitar cardiotoxicidade. Os AINEs clássicos atuam em COX₁ (preferencialmente) e COX₂ (JONES E BROWN, 2020).

365

3.2 INTERAÇÕES INTERMOLECULARES ENVOLVIDAS NA ATIVIDADE FARMACODINÂMICA

As interações intermoleculares são forças atrativas que ocorrem entre moléculas e influenciam suas propriedades físicas e químicas. Elas são essenciais para entender a interação entre os fármacos e seus receptores no organismo (BINDU, SAMIK, *et al*; 2020).

- **FORÇA DE VAN DER WALLS:** As forças de Van der Waals são interações fracas entre moléculas que surgem devido a flutuações temporárias na distribuição de elétrons. Elas incluem atrações dipolo-dipolo e forças de dispersão de London. No contexto dos anti-

inflamatórios não esteroides (AINEs), essas forças podem desempenhar um papel na ligação entre o fármaco e o sítio ativo do receptor (BINDU, SAMIK, *et al*; 2020).

- **PONTE DE HIDROGÊNIO:** As pontes de hidrogênio são interações específicas entre um átomo de hidrogênio ligado a um átomo eletronegativo (como oxigênio, nitrogênio ou flúor) e um átomo eletronegativo próximo. Nos AINEs, as pontes de hidrogênio podem ocorrer entre grupos funcionais como os grupos carboxila (-COOH) ou os grupos amino (-NH₂) e o sítio ativo do receptor, contribuindo para a estabilidade da ligação fármaco-receptor (BINDU, SAMIK, *et al*; 2020).

- **DIPOLO-DIPOLO (DIPOLO PERMANENTE):** As interações dipolo-dipolo ocorrem entre moléculas polares, onde os dipolos positivos de uma molécula são atraídos pelos dipolos negativos de outra molécula. Nos AINEs, essas interações podem surgir devido à presença de grupos funcionais polares, como os grupos carbonila (-C=O) ou os grupos amino (-NH₂), e podem influenciar na orientação e estabilidade da ligação com o receptor (BINDU, SAMIK, *et al*; 2020).

- **EFEITO INDUTIVO (FÁRMACO-RECEPTOR):** O efeito indutivo é uma alteração na distribuição de elétrons em uma molécula devido à presença de grupos eletronegativos ou eletropositivos próximos. No contexto dos AINEs, o efeito indutivo pode afetar a polaridade da molécula e sua capacidade de interagir com o receptor. Por exemplo, grupos funcionais como o ácido carboxílico (-COOH) podem induzir uma polarização na molécula, influenciando na interação com o receptor e, conseqüentemente, na atividade farmacológica (BINDU, SAMIK, *et al*; 2020).

3.3 MEDIDAS DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA

A atenção farmacêutica desempenha um papel fundamental no monitoramento e aconselhamento sobre o uso de Anti-Inflamatórios não Esteroidais (AINEs). Como já discutido no presente trabalho, os AINEs são medicamentos amplamente usados para interrupção da dor e redução da inflamação por intermédio de uma posologia adequada. Entretanto, quando sua utilização medicamentosa é realizada de maneira responsável, geralmente por meio da prática

de automedicação sem supervisão profissional, pode acarretar efeitos colaterais graves. De maneira, como atitude preventiva desse cenário (SOTEIRO & SANTOS, 2019).

Acredita-se que as medidas de atenção farmacêutica é um ponto nevrálgico, porque são eles os profissionais que lidam com os pacientes, ou consumidores finais dos medicamentos. (ALMEIDA & SILVA, 2019). No momento da compra dos medicamentos, em que os pacientes solicitam ao farmacêutico o remédio (sem receituário com dosagem e tempo de tratamento determinados, já que esses medicamentos não o exigem), é o momento em que os pacientes podem ter acesso a uma série de informações cruciais relacionadas à utilização de medicamentos, incluindo orientações sobre doses prolongadas, duração do tratamento e avaliação dos riscos e benefícios envolvidos. (SOTEIRO & SANTOS, 2019).

Os profissionais farmacêuticos exercem uma função essencial de orientar os indivíduos no uso correto de seus medicamentos, fazendo uso de uma linguagem acessível a todos os públicos e com a incumbência de sanar quaisquer dúvidas, com o papel ético e profissional de não negligenciar nenhuma delas. Além disso, os farmacêuticos são especialistas presentes em diversos âmbitos, como hospitais, laboratórios de análises clínicas, farmácias e drogarias, desempenhando um papel relevante na distribuição segura dos medicamentos e no fornecimento de orientações aos pacientes. Isso garante não somente o sucesso do tratamento, mas também uma adesão mais eficaz ao mesmo (ALMEIDA & SILVA, 2019).

367

4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica realizado como parte de formação do Curso de graduação em Fisioterapia da Universidade Iguazu. A construção ocorreu para identificar na literatura científica nacional e internacional. Foi realizada uma extensa revisão bibliográfica em bases de dados científicas, como PubMed, Scopus, Web of Science e utilização de livros didáticos de química medicinal, orgânica e geral; além de publicações relevantes foram selecionados e analisados para embasar o estudo.

Os principais AINEs disponíveis no mercado foram identificados e selecionados para análise, levando em consideração sua representatividade na prática clínica e na pesquisa científica. Entre alguns fármacos estudados estão o ácido acetilsalicílico (aspirina), o ibuprofeno, indometacina, meloxicam e o celecoxibe.

As estruturas químicas foram analisadas em detalhes, identificando os grupos funcionais presentes em suas moléculas e sua relação com a atividade farmacológica. Ferramentas computacionais, como programas de modelagem molecular e bancos de dados de estruturas químicas, foram utilizadas para visualização e análise das estruturas. Por meio dessas etapas, busca-se fornecer uma análise abrangente das interações moleculares e funções químicas orgânicas, contribuindo para o avanço do conhecimento científico nesta área.

Os idiomas utilizados para seleção os periódicos foram: inglês e português, abrangendo artigos com datas de publicação entre 2019 à 2024. Para busca de periódicos foram utilizados os descritores na língua inglesa com os termos: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, intermolecular interactions, organic groups, Structure-Activity Relationship, e para língua portuguesa: Anti-inflamatórios não esteroides, AINE's, interações intermoleculares, grupos orgânicos, Relação Estrutura e Atividade. Foram utilizados os operadores booleanos AND, OR, e NOT cruzando-se os descritores anteriormente, relacionados nas bases de dados citadas.

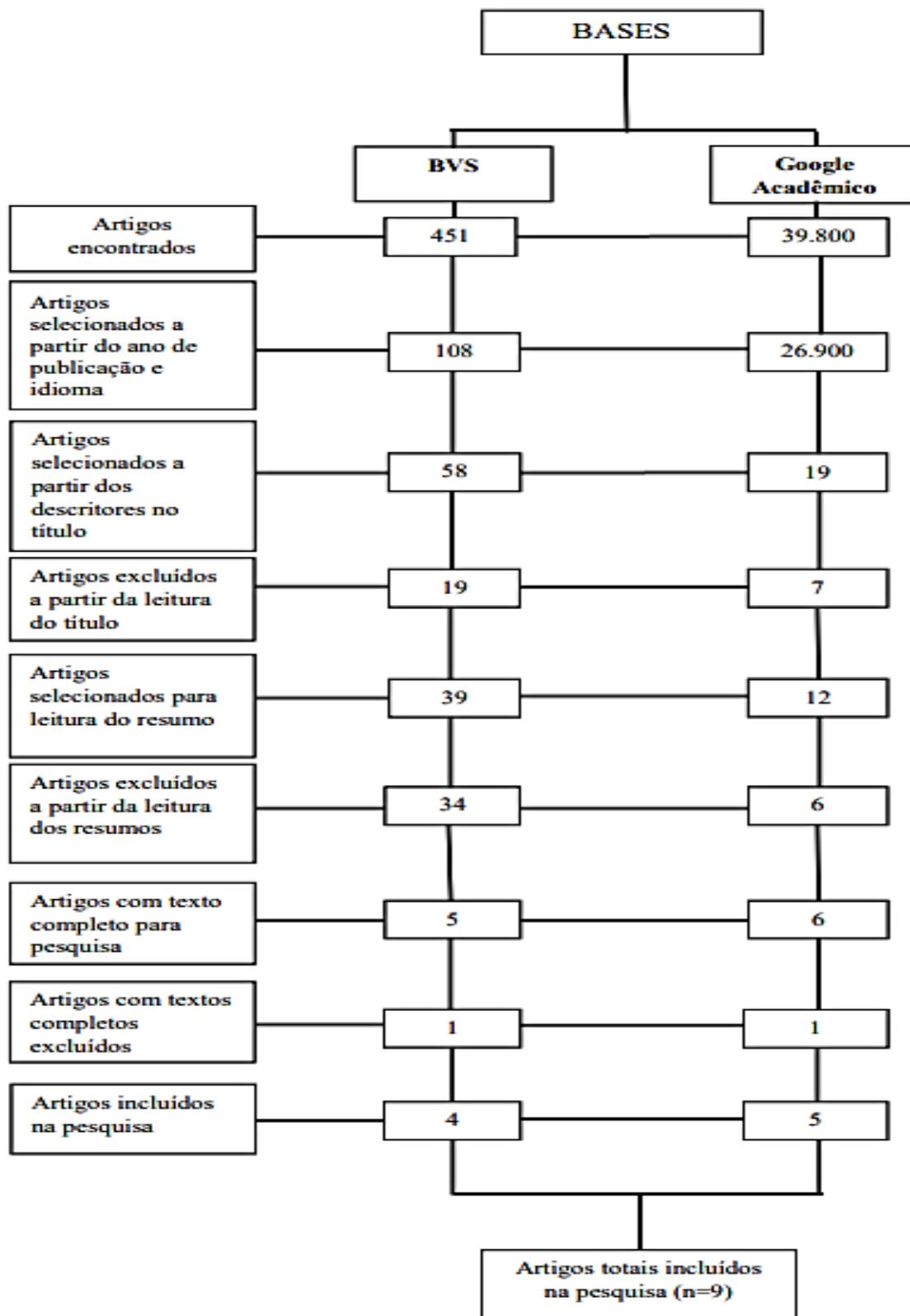
No estudo foram incluídos em artigos de estudo de caso, estudo de análise comparativo, estudo observacional, artigos gratuitos, que contivessem no mínimo dois descritores selecionados no título ou resumo e que apresentassem texto completo.

368

Foram excluídos os artigos duplicados na base de dados, artigos originais de revisão bibliográfica, revisão da literatura ou revisão integrativa, que não se encaixavam nos critérios de inclusão, publicados fora da janela de tempo estipulada, artigos duplicados, ou incompletos, ou que não descrevessem o tema abordado pelo trabalho.

5. RESULTADOS

Foram encontrados o total de 70 artigos, nos sites PubMed, Scopus, entre 2019 à 2024, dentro dos idiomas português e inglês, mas somente 10 foram utilizados para a elaboração do trabalho. A descrição do processo de seleção se encontra no organograma abaixo:



Fonte: O Autor (2024).

6. DISCUSSÃO

Os AINEs se apresentam principalmente eficientes no controle do processo inflamatório ou à lesão tecidual, visto que reduzem a produção das prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores a mediadores da inflamação, como a bradicinina. Por outro lado, são responsáveis por numerosas reações adversas, exclusivamente quando são utilizados por longos períodos ou na presença de fatores de risco para estas reações.

Lu et al. (2019), relataram em seu estudo que o ibuprofeno oral é a primeira escolha para tratamento de PCA em prematuros de muito baixo peso. Já o paracetamol representa uma nova terapia atraente devido à ampla disponibilidade, baixo custo e um perfil de segurança atraente. No entanto, o paracetamol pode ser uma alternativa médica ruim no manejo da PCA em RNMBP, porque não é tóxico, mas é ineficaz. É preciso uma investigação contínua para estabelecer o papel do paracetamol nos algoritmos de tratamento do PCA.

Corroborando com isso, El-Farrash et al. (2019), falaram sob a importância de notar o ibuprofeno, devido a um efeito mais seletivo sobre a COX-1 em comparação com [indometacina](#), apresenta um risco menor de efeitos secundários e um curso menos prolongado. Mesmo em caso de insuficiência renal, o uso de ibuprofeno resulta em comprometimento renal menos grave e perturbação da [microcirculação](#) em comparação ao uso de indometacina. No estudo mencionado, o autor do estudo indicou paracetamol em vez de ibuprofeno devido às complicações mínimas relacionadas ao paracetamol.

Entretanto, para Cunha et al. (2019), apesar dessa maior segurança interligada a utilização do paracetamol, a experiência demonstra que muitas vezes são necessárias alternativas terapêuticas que, além de seguras, sejam também mais eficazes no combate à dor e à inflamação, tais como o etoricoxibe e o celecoxibe - inibidores seletivos de COX-2. No ambulatório especializado em que teve lugar o estudo, o etoricoxibe é testado, quando necessário, como droga alternativa para o tratamento da dor e da inflamação em pacientes acima dos 12 anos reatoras não seletivas aos AINEs, o etoricoxibe é uma opção segura.

A maior porcentagem de pacientes que demonstram algum dos eventos cardiovasculares foi encontrada no grupo de betabloqueadores. Isto foi provocado principalmente por infarto do miocárdio ou qualquer tipo de doença cardíaca isquêmica. Além disso, o pior controle da PA foi notado com betabloqueadores. Entretanto, a distinção permaneceu, em comparação com os

diuréticos, mesmo após o equilíbrio para doença cardíaca isquêmica pré-existente. Portanto, estes dados apoiam diretrizes que não indicam betabloqueadores como monoterapia de primeira linha, especialmente sem condição cardíaca pré-existente.

No estudo feito por Miano et al. (2020), foi identificado que pacientes que receberam 24 horas de tratamento com AINEs (ibuprofeno, cetoalaco, indometacina, naproxeno e nabumetona) ou oxicodona. A nefrotoxicidade sinérgica não foi notada com o tratamento de curto prazo com AINEs + RAS-I na ausência de diuréticos concomitantes, apontando que o tratamento com RAS-I pode não ser um motivo para escolher opioides em vez de AINEs nesta população. A nefrotoxicidade sinérgica não pode ser descartada em pacientes tratados com diuréticos.

Dentro disso, a maior parte dos pacientes, tinha hipersensibilidade não seletiva a AINEs. A dipirona foi implicada em todos os casos, seguida do ibuprofeno (78%) e do paracetamol (51%). Entre os 7 pacientes com hipersensibilidade seletiva, as medicações envolvidas foram: dipirona, AAS, paracetamol e ibuprofeno. Três desses pacientes foram provocados, também, com a droga suspeita (AAS, dipirona ou paracetamol), com resultado positivo em todas as provocações. O paciente que reagiu ao paracetamol foi, ainda, submetido a teste de punctura, com resultado positivo (reator seletivo - mecanismo IgE mediado).

371

Para Khalil et al. (2023), os betabloqueadores provocam hipotensão e bradicardia e podem levar a bloqueios AV de segundo ou terceiro grau. O glucagon IV é o antídoto inicial; Hidratação intravenosa e marca-passo externo podem ser preciso se não existir resposta. A toxicidade da hidralazina e minoxidil pode provocar hipotensão grave, taquicardia e rubor cutâneo; em casos graves, os pacientes podem provocar choque cardíaco ou isquemia miocárdica. Betabloqueadores podem ser utilizados para taquicardia grave. O tratamento é de suporte com hidratação intravenosa e vasopressores.

Todavia, Ferreira et al. (2020), afirmam que pacientes idosos se classificam como pessoas com problemas de saúde crônicos, sendo na sua maioria polimedicados. A adoção da automedicação é uma prática comum nesta população. Plantas medicinais e produtos de venda livre são as principais alternativas para o manejo de sintomas, em especial a dor. Diante disso, a atenção farmacêutica responsável e de qualidade pode melhorar significativamente o entendimento dos pacientes idosos quanto a utilização de medicamentos, favorecendo assim com sua saúde, bem-estar e qualidade de vida.

Com isso, uma equipe interprofissional de médicos, enfermeiros e farmacêuticos é necessária para monitorar os pacientes que tomam esses medicamentos. Tanto os farmacêuticos como os enfermeiros devem informar o médico sobre quaisquer possíveis preocupações de adesão, reações adversas ou alterações ambientais no domicílio. Este esforço abrangente da equipe interprofissional ajuda a alcançar os benefícios máximos do regime e a melhor prestação de cuidados ao paciente e à família.

CONCLUSÃO

Em virtude dos estudos apresentados, foi identificado que os anti-inflamatórios não esteroides são os medicamentos mais vendidos em farmácias. Essa prática é pertinente em todo o Brasil, isso por causa do fácil acesso e desinformação daquele que utiliza. O diclofenaco, paracetamol e a nimesulida foram os fármacos mais dispensados e o que preocupa é que as pessoas os utilizam sem entender o real perigo que estão correndo. Foi verificado que a população idosa é a mais vulnerável quanto ao uso dos AINEs, visto que com o envelhecimento do corpo acontecem alterações nas prostaglandinas, enzima responsável por funções importantes no organismo, o que pode proporcionar o aparecimento de efeitos adversos mais facilmente.

372

Em se tratando de números, o mercado dos AINEs movimentou um volume de 20 bilhões de reais entre 2019 a 2022, um valor significativo para o setor de emprego, gerando trabalho e renda para milhares de brasileiros. Por outro lado, quando se menciona saúde pública se pode considerar os AINEs um inimigo reduzido, porque quem o usa negligencia os riscos ou mesmo não sabe dos problemas associados a essa classe. A grande dificuldade do profissional farmacêutico está direcionada à orientação e educação quanto o uso dos AINEs bem como a todos os medicamentos existentes.

O cenário pode ser complicado, mas o farmacêutico deve persistir para mudar paradigmas e costumes que prejudicam a saúde da sociedade. É necessário descobrir no campo científico, novas drogas com eficiência e segurança garantidas, que demonstrem melhores benefícios e que possam respaldar uma boa recuperação com menos efeitos adversos, devido a isso sempre procurar estar atualizado para poder dar um bom direcionamento dentro do cuidado farmacêutico a quem vier procurar atendimento.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, PC; SILVA, DA. **Anti-inflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia de manipulação.** Acta Biomédica Brasiliense, v. 4, n. 1, p. 24 -35,2019.
2. ARQUEZ, C O. **Interações medicamentosas no uso abusivo de anti-inflamatórios: e seu impacto na saúde dos idosos;** Scire Salutis, v.12 n.1, p. 288-295, 2022.
3. BELL, C. H. *et al.* Emerging Contaminants Handbook. 1. ed. Broken Sound Parkway: Taylor & Francis, 2019.
4. BINDU S, MAZUMDER S, BANDYOPADHYAY U. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective.** Biochem Pharmacol. 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653589; PMCID: PMC7347500.
5. CUNHA, Fernanda Sales da *et al.* **Tolerância ao paracetamol em crianças com hipersensibilidade não seletiva aos anti-inflamatórios não esteroidais,** Arq Asma Alerg Imunol., v. 3, n.2, 2019, p. 163-167
6. GOMES, T.C.F.. *et al.* **Prevalência de automedicação envolvendo antiinflamatórios em pacientes de pronto atendimento com diagnóstico prévio de hemorragia digestiva.** Revista Braz J.Hea. Curitiba, v.2, n.4, jul/aug, 2019.
7. GUIMARÃES, I. N. O.; ANDRADE, I. G. De. **Atuação farmacêutica frente ao uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) por hipertensos.** Revista ibero-americana de humanidades, ciências e educação, [s. L.], v. 8, n. 4, p. 433-444, 2022.
8. G. BORGARELLO, G. FRANCK, "Synthetic Methods in Carboxylic Acids", CRC Press, 2019.
9. JONES B., & BROWN C. **The role of carboxylic acid moiety in NSAIDbinding: implications for drug design.** Journal of Medicinal Chemistry, 45(8),1671-1675, 2020.
10. KIRSCHNECK, C., WOLF, F., CIEPLIK, F., BLANCK-LUBARSCH, M., PROFF, P., & SCHRÖDER, A. **Impact of NSAID etoricoxib on side effects of orthodontic tooth movement.** Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger, 232, 151585, 2020.
11. MIANO, T. A., SHASHATY, M. G., YANG, W., BROWN, J. R., ZUPPA, A., & HENNESSY, S. **Effect of renin-angiotensinsystem inhibitors on the comparative nephrotoxicity of NSAIDs and opioids during hospitalization.** Kidney360, 1(7), 604, 2020.
12. MORAES, N. C., MUELA, H. C. S., MEMÓRIA, C. M., COSTA-HONG, V. A. D., MACHADO, M. F., CECHINHI, M. A., & YASSUDA, M. S. **Systemic arterial hypertension and cognition in adults: effects on executive functioning.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria,78, 412-418, 2020.

13. MUNTNER, P., SHIMBO, D., CAREY, R. M., CHARLESTON, J. B., GAILLARD, T., MISRA, S., & WRIGHT JR, J. T. **Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association.** *Hypertension*, 73(5), e35-e66, 2019.
14. SILVA, M. G.; LOURENÇO, E. E. (2014). **Uso indiscriminado de anti-inflamatórios. Em Goiânia-GO e bela vista-GO.** *Revista Científica do ITPAC*, v. 7, n. 4, Pub 9, p.2014.
15. SOTERIO, KARINE AZEREDO; SANTOS, MARLISE ARAÚJO DOS. **A automedicação no Brasil e a importância do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamentos de venda livre: uma revisão.** *Revista da Graduação*, v. 09, n. 02, p. 767-782, 2019.
16. SYLVESTER, J. **Anti-inflamatórios não-esteroidais**, Atow 405, 2019. [Tutorial online]. Disponível em: <https://www.sbahq.org/resources/pdf/atotw/405.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2020.
17. VERAS, T. B. *et al.* **Analysis of the presence of anti-inflammatory drugs in surface water: A case study in Beberibe river - PE, Brazil.** *Chemosphere*, v. 222, p. 961-969, 2019.
18. ZHANG, Z. Y., YU, Y. L., ASAYAMA, K., HANSEN, T. W., MAESTRE, G. E., & STAESSEN, J. A. **Starting antihypertensive drugtreatment with combination therapy: controversies in hypertension-con side of the argument.** *Hypertension*, 77(3), 788-798, 2021.