

## **AÇÃO DO ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO NAS CÉLULAS ESTOMACAIS**

**Evelyn Karoline de Carvalho Faria**

Graduanda em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Leticia Sabrina Gonçalves da Silva**

Graduanda em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Denis Moretto da Silva**

Doutorando da Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física -  
Universidade de Coimbra Portugal  
Mestre em Biocinética pela Universidade de Coimbra Portugal  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

### **RESUMO**

O presente estudo objetivou ampliar o conhecimento acerca da ação do medicamento ácido acetil salicílico que é um inibidor irreversível e inespecífico da enzima ciclooxigenase, ou seja, inibem de maneira irreversível as ciclooxigenases tipo 1 e tipo 2. Como ambas ciclooxigenases possuem papel na geração da inflamação, a inibição dessas enzimas ajuda na coagulação sanguínea, reduzindo o processo inflamatório tecidual, porém pode causar irritação da mucosa e sangramento estomacal, em virtude de suas características inibitórias da ciclooxigenase tipo 1. Tal sangramento pode ocorrer especialmente em casos de tratamentos prolongados. O efeito do ácido acetil salicílico estaria ligado à síntese das prostaglandinas, agentes que também se relacionam com a agregação das plaquetas, responsáveis pela coagulação sanguínea. As prostaglandinas também são responsáveis por irritar os nervos e por enviar o sinal de dor ao cérebro. Há estudos mais recentes que contestam o uso diário, já que o ácido acetil salicílico pode causar sangramentos. Estima-se que o uso indiscriminado do ácido acetil salicílico e de outros anti-inflamatórios não esteroides mate quase 8 mil pessoas por ano só nos EUA e no Canadá.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ciclooxigenase; COX; Aspirina; Medicamento; Prostaglandinas.

### **1 INTRODUÇÃO**

O ácido acetil salicílico (AAS) é um fármaco que possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. É um inibidor irreversível das enzimas ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2). Como ambas as enzimas possuem papel na geração da inflamação, a inibição de tais enzimas reduz o processo de inflamação tecidual (GILMAN; GOODMAN, 2010). O AAS também pode ser utilizado como inibidor da agregação plaquetária, o que previne certas doenças ligadas ao aparelho cardiovascular (HERZIG et al., 2009). O AAS não deve ser utilizado por pacientes que possuem doenças no estômago, fígado ou rins, por apresentar maior

incidência de gastrites, úlceras gástricas e duodenais, e conseqüentemente, hemorragia digestiva (BOGLIOLO, 2006).

O uso de AAS é contra indicado em pacientes que apresentam doenças hemofílicas e em pacientes que estejam fazendo uso de anticoagulantes de qualquer natureza (RANG et al., 2007), devido ao medicamento se ligar as plaquetas de modo irreversível, isto significa que aquelas plaquetas que sofreram ação do ácido acetil salicílico, não participam da coagulação (GILMAN; GOODMAN, 2010).

O efeito antiagregante do AAS dura o tempo de vida das plaquetas que é de 5 a 10 dias, ou seja, o AAS tomado hoje faz efeito durante pelo menos 5 a 7 dias. Esta informação é importante para cirurgias, extração dentária ou qualquer outro evento potencialmente hemorrágico, quando uma perfeita coagulação é necessária para a segurança do procedimento (GILMAN; GOODMAN, 2010).

## **2 OBJETIVO**

O objetivo deste artigo é avaliar o mecanismo de ação do fármaco ácido acetil salicílico, o qual atua inibidor das enzimas ciclooxigenase 1 e ciclooxigenase 2, sendo responsável por muitos efeitos adversos e danos devido ao uso indiscriminado.

## **3 METODOLOGIA**

A pesquisa bibliográfica foi desenvolvida com base em artigos científicos encontrados em bases de dados de área de ciências da saúde, tais como: *Pubmed/Medline, Scopus, Web of Science, Embase, Lilacs e Scielo*.

## **4 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **4.1 OBTENÇÃO DO ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO**

O AAS é o princípio ativo do medicamento de nome comercial Aspirina®, pertencente ao grupo de substâncias anti-inflamatórias não-esteroides (AINEs), o qual é eficaz no alívio de dor, febre e inflamação, ou seja, tem propriedades antitérmicas, anti-inflamatórias e analgésicas (SERRANO et al., 1998). É o medicamento mais consumido em todo o mundo e seu princípio ativo é encontrado na casca da árvore salgueiro (SERRANO et al., 1998).

Em 1897, o laboratório farmacêutico alemão Bayer sintetizou quimicamente a substância com acetato, o ácido acetilsalicílico, que é menos tóxico. Foi o primeiro medicamento a ser sintetizado pela indústria farmacêutica e de extrema importância e difusão no período pós 1º guerra mundial (SERRANO et al., 1998).

O AAS é utilizado há mais de 100 anos por seus efeitos analgésico, antipirético e anti-inflamatório e somente em 1960 foi descrito seu efeito antiagregante plaquetário (IMÍZCOZ, 1997).

Em 1971, foi descoberta a acetilação irreversível das ciclooxygenases pelo AAS, o que explica seu efeito antiagregante (IMÍZCOZ, 1997). Até 1900 o medicamento era comercializado em pó, após essa data começou a ser apresentada em forma de comprimidos. O AAS deve ser ingerido após as refeições, por se tratar de um ácido pode afetar o trato gastrointestinal, pensando nisso, foi adicionado carbonato de cálcio ao AAS para tamponá-lo e estabilizar o pH, para não afetar tanto o estômago. Outra opção foi apresentar o medicamento em cápsulas gastrorresistentes, para impedir que o AAS seja absorvido no estômago e sim no intestino (HERZIG et al., 2009).

O AAS é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. O fármaco é parcialmente hidrolizado a salicilato na primeira passagem pelo fígado e amplamente distribuída pela maioria dos tecidos. O AAS é metabolizado para salicilato (99%), e o tempo de meia-vida na eliminação é de 15 minutos, onde o salicilato é excretado pelos rins (HERZIG et al., 2009).

#### 4.2 EFEITOS GASTROINTESTINAIS DO ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

Todos os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) convencionais têm a tendência de causar efeitos adversos gastrointestinais que podem variar de dispepsia a sangramentos de estômago e duodeno, ativar doenças inflamatórias intestinais quiescentes e causar dano tecidual, geralmente, após um longo período de uso (BRENOL et al., 2000). Muitos AINEs são derivados de ácidos carboxílicos na forma não ionizada e no lúmen gástrico podem ser absorvidos pela mucosa gástrica. Com a mudança de pH no interior da mucosa, de ácido para neutro, a droga ionizada é armazenada temporariamente no interior das células epiteliais, o que causa dano às mesmas (GRIEC; STITZEL, 2005).

A principal consequência da inibição sistêmica da atividade da COX-1 da mucosa gastrointestinal, mesmo com administração intramuscular ou intravenosa do AAS ou outros AINEs é causar úlceras gástricas ou duodenais (GRIEC; STITZEL, 2005).

Por inibirem a COX-1, os AINEs impedem a síntese de prostaglandinas gástricas (PG), especialmente as prostaglandinas I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) e as prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), que agem como citoprotetores da mucosa gástrica. Estes eicosanóides inibem a secreção ácida pelo estômago, aumentando o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica, o que promove a secreção de muco citoprotetor (BRENOL et al., 2000).

A inibição da sua síntese acarreta ao estômago uma maior suscetibilidade às lesões, cujo aspecto característico é a presença de infiltrado inflamatório, o que levou ao uso da denominação de gastropatia por AINEs. Além disso, diminui a adesividade plaquetária e conseqüentemente aumenta os riscos de sangramento (BRENOL et al., 2000).

A indometacina, o metilado do indol e o meclofenamato sódico apresentam acentuada recirculação enteropática, o que aumenta os efeitos tóxicos destes fármacos (BRENOL et al., 2000).

A maioria dos AINEs inibem a COX-1 e a COX-2 de forma não seletiva e assim diminuem a produção de prostaglandinas gástricas em pequenas concentrações (SERRANO et al., 1998).

Os inibidores seletivos da COX-2, assim como os inibidores da COX-3 (paracetamol) preservam a proteção mediada por prostaglandinas gástricas. Entretanto, os inibidores seletivos da COX-2 em altas doses podem perder sua especificidade e também bloquear a COX-1 no estômago e duodeno causando danos (SERRANO et al., 1998).

A agência norte-americana que controla o uso de medicamentos “Food and Drug Administration” (FDA) estima que úlceras gastrointestinais, sangramentos e perfurações ocorrem em aproximadamente 1 - 2% dos pacientes que usam AINEs por três meses. A maioria dessas complicações ocorre em pacientes que não têm histórico de eventos gastrointestinais (BOGLIOLO, 2006).

Há um grande número de fatores que aumentam o risco de sangramento intestinal ou morte por causas gastrointestinais. Os principais fatores de risco que estão relacionados com o desenvolvimento de úlceras gastroduodenais causadas

pelo uso de AINEs, são a idade avançada, gênero feminino, história de úlcera, uso concomitante de corticosteroide, altas doses de AINEs (incluindo o uso de mais de um) uso concomitante de anticoagulantes e a presença de doença sistêmica grave (BRENOL et al., 2000). Os possíveis fatores associados são a infecção concomitante com *Helicobacter pylori*, tabagismo e ingestão de álcool (BRENOL et al., 2000).

O AAS em doses menores que 100 mg dia pode inibir a geração de prostaglandinas e causar dano gástrico. Depois da parada do uso de doses baixas de aspirina (<100 mg/dia), o estômago necessita de cinco a oito dias para recuperar a atividade da COX-1 e a síntese das prostaglandinas protetoras (GRIEC; STITZEL, 2005).

Estudos epidemiológicos placebo-controlado mostram que existe um risco elevado de eventos graves com o aumento da dose do ácido acetil salicílico (GRIEC; STITZEL, 2005).

Em estudos recentes e revisão sistemática da literatura (um total de 21 estudos) observou-se que o risco de úlcera péptica em usuários de AINEs foi significativamente maior entre os pacientes com *Helicobacter pylori* positivo, comparados com os pacientes sem a bactéria (SERRANO et al., 1998).

Pode-se considerar o uso profilático de antiulcerosos, sobretudo em pacientes de alto risco, como idosos, pacientes com história recente de ulceração péptica, os que recebem outras drogas ulcerogênicas e os que desenvolveram anemia quando previamente tratados com AINEs (GRIEC; STITZEL, 2005).

Um estudo recente mostrou que o Omeprazol® foi superior à ranitidina em cicatrizar, prevenir úlceras e erosões gastroduodenais, bem como controlar sintomas dispépticos nos pacientes que faziam uso diário de AINEs. Torna-se necessário suspender, ou não iniciar, o uso destes anti-inflamatórios quando os benefícios suplantados por efeitos gastrointestinais indesejáveis, cuja morbidade comprometa a qualidade de vida (BOGLIOLO, 2006).

Estudos randomizados controlados têm comprovado a diminuição na incidência de úlceras e de suas complicações com uso de inibidores da COX-2 (GRIEC; STITZEL, 2005).

Em idosos, a prevenção secundária de sangramento por úlceras induzidas por AINEs com uso de inibidores seletivos da COX-2 teve resultados equiparáveis

ao uso de AINEs tradicionais com inibidores de bomba de prótons, embora o número de casos desse estudo tenha sido pequeno (GRIEC; STITZEL, 2005).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores das COX-1 e COX-2 representam importante avanço farmacológico no tratamento anti-inflamatório, reduzindo a incidência de lesões gastrointestinais e apresentando possível indicação na prevenção de neoplasias e doenças neurológicas. No entanto, tais compostos apresentam efeitos colaterais indistinguíveis dos AINEs convencionais e são drogas de alto custo. Como toda medicação de recente lançamento no arsenal médico, maiores avaliações são necessárias para o estabelecimento da real segurança destes compostos.

Podemos concluir que é indispensável atenção nas anamneses do paciente e analisar os riscos e benefícios antes de indicar o tratamento com AAS, pois algumas vezes em relação ao quadro clínico geral do paciente é compensatório utilizá-lo após solucionar o problema da acidez gástrica. Devemos frisar também que o uso indiscriminado De AAS é contraindicado.

## REFERÊNCIAS

BOGLIOLO, L. **Patologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.1472 p.

BRENOL JCT, XAVIER RM, MARASCA J. Anti-inflamatórios não hormonais convencionais. **Rev. Bras. Med.** 2000; 57.

GILMAN; GOODMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.1821 p

GRIEC, C.R; STITZEL, R.E. **Farmacologia Moderna com aplicações clínicas**. 6a ed. cap.36. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

HERZIG, S.J. et al. Acid-suppressive medication. **The Journal of the American Medical Association**, Boston,n.301, p.2120-2128, 2009.

IMÍZCOZ, M. Á. Antiagregantes Plaquetários. **Boletim de Informações Farmacoterapêuticas de Navarra** 1997; 5(4): 1-9.

SERRANO, SC; TEODORO, AL; DANA, BA; JÚNIOR, JOL. **Os anti-inflamatórios não hormonais. Prática hospitalar**, 2007; 51: 173-8. [9 Macedo PHG. Estudo morfológico de fetos e placentas de ratas sob a ação do etanol e/ou ácido acetilsalicílico (tese). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 1998.