



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA (Generalista)

PAULO CESAR GONÇALVES PEREIRA

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS PROMOVIDAS PELO USO DE ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS

João Pessoa

2013

PAULO CESAR GONÇALVES PEREIRA

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS PROMOVIDAS PELO USO DE ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado como requisito parcial à
obtenção do grau de Graduado em
Farmácia pela Universidade Federal da
Paraíba.

Orientador: Profa. Dra. Giciane Carvalho Vieira.

João Pessoa

2013

P436a *Pereira, Paulo Cesar Gonçalves.*

Alterações morfológicas promovidas pelo uso de anti-inflamatórios não-esteroidais
/ Paulo Cesar Gonçalves Pereira. – João Pessoa : [s.n.], 2013.
112 f. : il.

Orientadora: Giciane Carvalho Vieira.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. *Anti-inflamatório não-esteroidal.* 2. *Automedicação.* 3. *Alterações morfológicas.* 4. *Reações adversas.*

BS/CCS/UFPB

CDU: 615 (043.2)

PAULO CESAR GONÇALVES PEREIRA

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS PROMOVIDAS PELO USO DE ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado como requisito parcial à
obtenção do grau de Graduado em
Farmácia pela Universidade Federal da
Paraíba.

Orientador: Profa. Dra. Giciane Carvalho
Vieira.

Aprovado pela Banca Examinadora em Setembro de 2013.

Profa. Dra. Giciane Carvalho Vieira
Orientadora – Universidade Federal da Paraíba

Profa. Dra. Ana Maria Barros Chaves Pereira
Universidade Federal da Paraíba

Profa. Dra. Márcia Regina Piuvezam
Universidade Federal da Paraíba

Dedico este trabalho a minha família, que foi minha base na caminhada da vida.

Dedico aos professores que prestaram ensinamentos ao curso de Farmácia,
que quiseram ver grandes profissionais saindo desta Universidade.

Dedico ao Departamento de Morfologia como um todo, pois os melhores
momentos de minha graduação passei lá.

Dedico a Deus, fonte de toda a sabedoria. A Ele, toda honra e toda glória.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, pela sabedoria, e pela oportunidade de conhecer tanta gente maravilhosa.

Aos meus pais, à minha irmã, a minha avó, e toda minha família. Sem vocês, eu não estaria aqui.

A grandes professores de minha formação fundamental/médio, como profa. Margarida Bandeira, profa. Josélia Elias, prof. Romoaldo Santos, profa. Jocelma Oliveira, que fizeram minha base para o ingresso na Universidade.

Aos meus grandes professores do ensino superior, que me ensinaram mais que conteúdos acadêmicos, me prepararam para a vida: profa. Rossana Souto Maior, prof. José Rodrigues, profa. Liana Clébia, profa. Jória Guerreiro, profa. Leônia Batista, profa. Márcia Piuvezam, profa. Fátima Agra, profa. Bagnólia Araújo, profa. Núbia Ribeiro, prof. Damiano Borba, prof. Fábio Santos, profa. Silvana Jales, profa. Marianna Sobral, profa. Melissa Negro, prof. Adalberto Coelho, profa. Alba Caiaffo, prof. Samuel Meira, profa. Zélia Braz, prof. Thompson Oliveira, profa. Vânia Maranhão.

A meus grandes espelhos profissionais, minhas grandes mestras da Morfologia: profa. Giciane Vieira, profa. Ana Maria, profa. Tatiana Macedo, profa. Nadábia Almeida, profa. Andressa Feitosa.

À banca avaliadora, por fazerem parte de um momento memorável em minha vida: profa. Ana Maria, profa. Márcia Piuvezam, profa. Liana Clébia.

À minha orientadora profa. Giciane Carvalho Vieira, pela paciência, pelo apoio, e por minha formação.

Aos meus colegas da turma Tarja Preta (2012.2), pelos bons e maus momentos juntos.

No meio da confusão, encontre a simplicidade. A partir da discórdia, encontre a harmonia. No meio da dificuldade reside a oportunidade.

Albert Einstein

RESUMO

A automedicação é um grande problema recorrente em diversos países no mundo. A prática da automedicação decorre da falta de informações por parte da população, e pela facilidade da compra/venda de medicamentos. A classe terapêutica dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) ocupa, com frequência, o ranking dos medicamentos mais utilizados na prática da automedicação, e não foge à regra no tocante ao surgimento de reações adversas. Com o uso indevido de medicamentos e sem acompanhamento de profissionais, ocorre o surgimento de reações adversas (RAM), de ordem morfológica, bioquímica e/ou fisiológica aos tecidos e órgãos alvos do medicamento em uso. O objetivo deste trabalho foi reunir achados sobre a morfologia de órgãos e tecidos influenciada pelo uso de AINEs, buscando relacionar com as alterações histológicas associadas ao seu uso. Para alcançar tal objetivo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica, que reuniu trabalhos científicos que falavam a cerca da histologia de órgãos quando eram utilizados os seguintes AINEs: ácido acetilsalicílico, dipirona e paracetamol, sendo a morfologia alterada do órgão comparada com a histologia normal do órgão-alvo. Os resultados obtidos se relacionam, em grande parte, com alterações patológicas do órgão influenciadas pelo uso de AINE, muitas vezes em doses terapêuticas, e outras vezes em *overdose*. Foram observadas degenerações, alterações celulares e até necroses em órgãos importantes do corpo, a citar, o fígado, o rim, a medula óssea, o estômago, a pele, os órgãos das vias aéreas, o cérebro, os dentes e o periodonto. Desordens funcionais como a Síndrome de Reye, asma induzida por aspirina, necrólise epidérmica e ações tóxicas foram encontradas atreladas às alterações morfológicas do órgão-alvo. Em suma, as alterações histológicas encontradas estão interligadas com os riscos do uso indevido de AINEs, e estes dados são importantes na formação acadêmica do profissional da saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Anti-inflamatório não-esteroidal. Automedicação. Alterações Morfológicas. Reações Adversas.

ABSTRACT

Automedication is a great current problem around the world. Its practice occurs due to absence of informations of people, and the facility of buying/sale of drugs. The nonsteroidal anti-inflammatory (NSAID) therapeutic class occupies frequently the ranking of more utilized drugs in the automedication practice, and it do not put out of order when speaks about the adverse reactions' development during its inadequate (or adequate) use. With the wrong use and without supervision of health professional, appear the adverse reactions (of morphological, physiological and/or biochemical order) to the tissues and organs reached by used drug. The objective in this work was to research about the morphology of organs and tissues modified by NSAID use, correlating and ratifying the inadequate (and adequate, too) use with the histological alterations. To caught this objective, was performed a bibliographic research, which rejoined scientific works about the Histology of organs when used dipyron, aspirin or acetaminophen. A comparison between altered morphology by use of NSAID and the normal Histology of organ was realized. The obtained results showed pathological alterations of the organ due to the action of therapeutic NSAID use or overdose. It was observed cellular degeneration and alteration beyond necrosis. In conclusion, observed histological data corroborate with the risks of inadequate NSAID use, and these data are important in the health professional's academic formation.

KEYWORDS: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Automedication. Morphological Alterations. Adverse Drug Reactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tecidos – a base celular integrada para a formação dos órgãos e sistemas	22
Figura 2 – Estrutura histológica do fígado	24
Figura 3 – Camadas gástricas	28
Figura 4 – Estrutura da glândula gástrica	30
Figura 5 – Estrutura da pele	31
Figura 6 – Estrutura do dente	35
Figura 7 – Cascata do ácido araquidônico	44
Figura 8 – Estrutura química do ácido acetilsalicílico	45
Figura 9 – Estrutura química da dipirona sódica	47
Figura 10 – Estrutura química do paracetamol	48
Figura 11 – Destrução do epitélio provocada pelo AAS	58
Figura 12 – Célula parietal em repouso (à esquerda) e ativada (à direita)	59
Figura 13 – Anatomia patológica da Síndrome de Reye – fígado	63
Figura 14 – Zonas acinares do lóbulo hepático	65
Figura 15 – Necropsia realizada num paciente macho de um ano e nove meses de idade (B: coloração Luxol Fast Blue; C: H&E)	65
Figura 16 – Provável mecanismo em que a aspirina induz o processo asmático (AIA)	81
Figura 17 – Apresentação de lesão (A) e biópsia desta (B) em uma paciente com necrólise epidérmica tóxica induzida por dipirona (B: H&E, aumento de 200x)	86

LISTA DE LÂMINAS

Lâmina 1 – Corte histológico de fígado, corado em H&E	24
Lâmina 2 – Rim, zona cortical. Coloração: H&E	26
Lâmina 3 – Rim, zona medular. Coloração: H&E	26
Lâmina 4 – Medula óssea	27
Lâmina 5 – Fragmento de Estômago exibindo detalhes da Camada Mucosa da Região do Antro Pilórico. Legenda: ga: glândula gástrica; seta: células mucosas superficiais; asterisco: fossetas. Coloração H&E. Aumento 400x	29
Lâmina 6 – Tipos celulares da glândula gástrica. Siglas: CC, células principais; CT, tecido conjuntivo; L, lúmen; PC, células parietais. Aumento: 540x	30
Lâmina 7 – Corte histológico da pele, onde vê-se as camadas da epiderme (H&E)	32
Lâmina 8 – Corte histológico de cérebro, mostrando um giro cerebral	34
Lâmina 9 – Histologia de um dente imaturo. Coloração: H&E	37
Lâmina 10 – Inserção do dente no osso alveolar. Coloração: picro-sírius	38
Lâmina 11 – Osso alveolar. Coloração: H&E	38
Lâmina 12 – Mucosa olfatória nasal (à esquerda) e estrutura pulmonar (à direita)	40
Lâmina 13 – Morfologia fisiológica da mucosa gástrica (corada em H&E)	55
Lâmina 14 – Morfologia da mucosa gástrica alterada, devido ao uso de aspirina (corada em H&E)	55
Lâmina 15 – Erosão aguda na superfície da mucosa gástrica, 30 minutos após uma única dose de aspirina (corada com azul de Alcian/ácido periódico de Schiff (PAS)/hematoxilina) ..	56
Lâmina 16 – Erosão aguda na base da mucosa gástrica, 30 minutos após uma única dose de aspirina (corada com azul de Alcian/ácido periódico de Schiff (PAS)/hematoxilina)	57
Lâmina 17 – Erosão aguda no ápice da mucosa gástrica, duas horas após a dose de aspirina (corada com azul de Alcian/ácido periódico de Schiff (PAS)/hematoxilina)	57
Lâmina 18 – Típica biópsia hepática característica de Síndrome de Reye em criança com envolvimento neurológico de grau I durante terapia com aspirina para tratamento da artrite reumatoide	61
Lâmina 19 – Secção de fígado de criança diagnosticada com Síndrome de Reye (A: H&E, objetiva de 160x; B: coloração Oil red O, objetiva de 160x)	61
Lâmina 20 – Biópsia percutânea hepática de uma garota de 14 anos de idade, com diagnóstico de Síndrome de Reye. Coloração: H&E. Imagem maior fotografada a partir da objetiva de 100x; foto menor fotografada a partir da objetiva de 160x	62

Lâmina 21 – Histopatologia da Síndrome de Reye – fígado	62
Lâmina 22 – Histopatologia da Síndrome de Reye – fígado (coloração: oil red O)	63
Lâmina 23 – Biópsia do fígado de um paciente uma semana após os primeiros sintomas de hepatotoxicidade e encefalopatia induzida por aspirina (H&E, aumento de 700x)	66
Lâmina 24 – Biópsias hepáticas de duas mulheres (Caso 1: A; Caso 2: B e C). Coloração: H&E. Aumento: A, 490x; B, 430x; C, 430x	67
Lâmina 25 – Vias aéreas asmáticas coradas por imunohistoquímica	68
Lâmina 26 – Imunohistoquímica das vias aéreas, para a detecção de leucotrienos e enzimas COX e LOX. Aumento: 400x	69
Lâmina 27 – Imunohistoquímica das vias aéreas, para a detecção de LTC ₄ . Aumento: 400x	70
Lâmina 28 – Aspecto histológico de um bronquíolo asmático	71
Lâmina 29 – Aspectos histológicos de reações de urticária frente ao uso de aspirina. Coloração: H&E	72
Lâmina 30 – Aspectos histológicos de reação granulomatosa fibrohistiocítica intersticial frente ao uso de aspirina. Coloração: H&E	73
Lâmina 31 – Mucínose dérmica, um dos aspectos histológicos da urticária frente ao uso de aspirina. Coloração: H&E	74
Lâmina 32 – Imunohistoquímica da pele de paciente em uso de aspirina. Aumento: A: 1000x; B: 400x	74
Lâmina 33 – Imunohistoquímica da biópsia nasal antes e depois da dessensibilização à aspirina. Aumento: 100x	76
Lâmina 34 – Localização do CCL24 no tecido nasal. Aumento: 200x	76
Lâmina 35 – Imunohistoquímica para a detecção de COX e LOX na mucosa do pólipó nasal. Aumento: 20x	78
Lâmina 36 – Aspecto das mucosas nasal (A) e brônquica (B) antes (1 e 2) e depois (3 e 4) da aplicação de um alérgeno. Técnica: imunohistoquímica	79
Lâmina 37 – Técnica de Histoquímica avaliando estrutura histológica de pólipó nasal, onde A apresenta a distribuição do componente secretório do pólipó; B e C apresentam a distribuição dos macrófagos. Aumento: A e C: 200x; B: 400x	81
Lâmina 38 – Coloração vital para eosinófilos em pólipó nasal. Aumento: 400x	82
Lâmina 39 – Distribuição dos linfócitos no pólipó, avaliados por imunohistoquímica. Corados em vermelho estão os linfócitos em A (CD3), B (CCR3) e C (T+: linfócito T CCR3+; T-: linfócito T CCR3-; E: eosinófilo CCR3+)	82

Lâmina 40 – Osso alveolar sem (A) e com (B) a influência da aspirina. Siglas: ob: osteoblasto; oc: osteoclasto; os: osteócito; r: área de reabsorção; m: matriz óssea; c: linhas de crescimento. Coloração: H&E. Aumento: 450x	83
Lâmina 41 – Áreas representativas dos aspirados de medula óssea de dois pacientes. Coloração de Wright, aumento original de 1000x	85
Lâmina 42 – Biópsia da pele de paciente com urticária aguda induzida por medicamentos. Coloração: H&E. Aumento: 63x	87
Lâmina 43 – Imunohistoquímica da pele de paciente em uso de dipirona sódica em associação com diclofenaco potássico. Coloração: azul de toluidina. Aumento: 1000x	87
Lâmina 44 – Injúria hepática de grau III. Imunohistoquímica, com anticorpo monoclonal de rato KP1	88
Lâmina 45 – Injúria hepática de grau III. Imunohistoquímica, com anticorpo monoclonal de rato α -SMA	89
Lâmina 46 – Necrose hepática induzida por paracetamol, em ratos pré-tratados com solução salina (grupo controle) (Coloração: H&E, aumento de 400x)	89
Lâmina 47 – Histologia normal (A, grupo controle) e alterada (B) dos rins	90
Lâmina 48 – Histologia normal (A, grupo controle) e alterada (B) do fígado	90
Lâmina 49 – Avaliação histológica de fígados de ratos tratados com paracetamol. Legenda: v: veia centrolobular; seta grossa: hepatócitos binucleados; seta fina: célula endotelial; seta vazada: macrófago. Coloração: H&E. Aumento: 200x	91
Lâmina 50 – Aparência histopatológica do fígado de um cão. Sigla: CV: veia centro-lobular. Coloração: H&E. Aumento: 200x	92
Lâmina 51 – Necrose hepática induzida por paracetamol. Observa-se as áreas claras (necrosadas) ao redor das veias centro-lobulares. Coloração: H&E	92
Lâmina 52 – Necrose renal induzida por paracetamol em ratos Fischer. Coloração: H&E. Aumento: A: 380x; B: 95x	93
Lâmina 53 – Secção de rim de rato, mostrando, em A, dano causado por 800 mg/kg/dia de paracetamol e, em B, 200 mg/kg de paracetamol. Coloração: H&E. Aumento: 400x	93
Lâmina 54 – Avaliação dos efeitos tóxicos do paracetamol em tecidos extra-hepáticos. Coloração: H&E. Escala: 20 μ m para o rim, 10 μ m para o pulmão, e 40 μ m para a mucosa nasal	95

LISTA DE ABREVIATURAS

α -SMA	Actina- α do Músculo Liso
abr.	Abril
ago.	Agosto
Baso E	Eritroblasto Basófilo
c	Linha de crescimento
CC	Células Principais
cl	Centrolobular
CT	Tecido Conjuntivo
CV	Veia Centrolobular
dez.	Dezembro
E	Eosinófilo CCR3+
EE.	Editores
fev.	Fevereiro
ga	Glândula gástrica
jan.	Janeiro
jul.	Julho
KP1	Kupffer (CD68)
L	Lúmen
Lym	Linfócito
m	Matriz Óssea
mar.	Março
mi	Mitocôndria
n.	Número
ob	Osteoblasto
oc	Osteoclasto
Org.	Organizador
Ortho E	Eritroblasto Ortocromático
os	Osteócito
out.	Outubro
p.	Página(s)
PC	Células Parietais
Plasm	Células plasmáticas

Poly E	Eritroblasto Policromático
pp	Periportal
Pro E	Pró-eritroblasto
PT	Trato da Veia Porta
r	Área de reabsorção
set.	Setembro
T+	Linfócito T CCR3+
T-	Linfócito T CCR3-
thv	Veia Terminal Hepática
v	Veia Centrolobular

LISTA DE SIGLAS

5-HPETE	Ácido 5-hidroxi-peroxieicosatetraenoico
15-HPETE	Ácido 15-hidroxi-peroxieicosatetraenoico
15 (R)-HETE	15(R)-hidroxieicosatetraenoico
AA	4-aminoantipirina
AAS	Ácido Acetilsalicílico
ABIFARMA	Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas
AIA	Asma Induzida por Aspirina
AINE	Anti-inflamatório Não-esteroidal
AMP	Monofosfato de Adenosina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Trifosfato de Adenosina
CBM	Compêndio de Bulas de Medicamentos
COX	Ciclo-oxigenase
CYP	Citocromo P450
Cys-LT	<i>Cysteinyl Leukotriene Receptor</i>
ECP	Proteína Catiônica do Eosinófilo
FTN	Formulário Terapêutico Nacional
H&E	Hematoxilina e eosina
ICB-USP	Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo
ICR	<i>Imprinting Control Region</i>
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado do Pernambuco
LOX	Lipo-oxigenase
LTA ₄	Leucotrieno A ₄
LTB ₄	Leucotrieno B ₄
LTC ₄	Leucotrieno C ₄
LTD ₄	Leucotrieno D ₄
LTE ₄	Leucotrieno E ₄
MAA	4-N-metilaminoantipirina
NAC	N-acetil-cisteína
NAPQI	N-acetil- <i>p</i> -benzoquinoneimina

NSAID	<i>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAS	Ácido Periódico de Schiff
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
PGI ₂	Prostaglandina I ₂ (Prostaciclina)
PRM	Problema Relacionado ao Medicamento
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RJ	Rio de Janeiro
RS	Rio Grande do Sul
SADH	Ácido Succínico Desidrogenase
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SUS	Sistema Único de Saúde
TXA ₂	Tromboxano A ₂
UFF	Universidade Federal Fluminense
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UFRN	Universidade Federal do Rio Grande do Norte

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
\geq	Maior que
kg	Quilograma
μm	Micrômetro
cm	Centímetro
g	Gramma
x	Veze
α	Alfa
μL	Microlitro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
2.1 TECIDOS QUE CONSTITUEM O CORPO HUMANO	21
2.2 ÓRGÃOS COM MAIOR INCIDÊNCIA DE ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS PROVOCADAS PELO USO DE AINEs	22
2.2.1 O Fígado	23
2.2.2 O Rim	25
2.2.3 A Medula Óssea	27
2.2.4 O Estômago	27
2.2.5 A Pele	31
2.2.6 O Cérebro	33
2.2.7 Os Dentes e o Periodonto	34
2.2.8 As Vias aéreas e o Pulmão	39
2.3 PROCESSO INFLAMATÓRIO	41
2.4 ANTI-INFLAMATÓRIOS	43
2.4.1 Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)	43
2.4.1.1 Farmacodinâmica dos AINEs	43
2.4.1.2 Ácido Acetilsalicílico	45
2.4.1.3 Dipirona	46
2.4.1.4 Paracetamol	48
2.5 PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO DE MEDICAMENTOS	49
3 OBJETIVOS	51
3.1 OBJETIVO GERAL	51
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
4 METODOLOGIA	52
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
5.1 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	54
5.2 DIPIRONA	84
5.3 PARACETAMOL	87
6 CONCLUSÃO	97
REFERÊNCIAS	98
GLOSSÁRIO	106

1 INTRODUÇÃO

Os Anti-inflamatórios Não-esteroidais (AINEs) são fármacos que atuam nos processos inflamatórios na dor, febre, edema e vermelhidão, e são bastante utilizados em doenças como a gota, artrite reumatoide, nos sintomas gripais e demais doenças que possuam relação íntima com processos inflamatórios (GOODMAN & GILMAN, 2009). Apesar de seu uso benéfico, são capazes de causar desordens de ordem fisiológica nos organismos vivos mesmo em doses terapêuticas. Os acidentes mais recorrentes com esses medicamentos se devem à cultura da automedicação, que consiste na decisão própria de tomar o medicamento (HUIC *et al.*, 1994; RIBEIRO, SEVALHO, CÉSAR, 2007).

A prática da automedicação no Brasil é muito difundida. As pessoas, quando se veem com algum problema de saúde, ao invés de procurarem um médico ou profissional da área da Saúde, recorrem às drogarias e conseguem comprar, através de conhecimento próprio ou de profissionais não preparados, um medicamento que trate os sintomas, sem estudar as causas da doença (PIOTTO *et al.*, 2009).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o uso incorreto de fármacos ocorre em todo o mundo, causando danos às pessoas e desperdiçando recursos. Entre as consequências deste uso indevido estão a resistência antimicrobiana; reações adversas a medicamentos (RAM); erros de medicação; e desperdício de recursos, uma vez que de 10%-40% dos orçamentos nacionais de saúde são gastos em fármacos e que estima um gasto de 3,4 milhões de dólares a cada ano devido às reações adversas, muitas vezes geradas pelo seu uso indevido (SILVA *et al.*, 2013).

De acordo com Piotto e colaboradores (2009), segundo dados da Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas (ABIFARMA), cerca de 80 milhões de pessoas são adeptas da automedicação. Segundo Ramos (2010), a falta de informação da população em geral, além de resultar em automedicação, pode provocar várias interações medicamentosas; considerando que muitos medicamentos proporcionam uma sensação de bem estar, muitos pacientes não se desfazem dos mesmos, e acabam acumulando-os nas residências, favorecendo potencialmente o uso irracional e as interações medicamentosas.

Os AINEs são amplamente utilizados no Brasil e no mundo, bem como na prática da automedicação. Em 2011, o medicamento mais vendido, no Brasil, segundo a IMS Health, uma empresa de consultoria na área da Saúde, foi o Dorflex, seguindo da Neosaldina (MARTINS, 2011). Ambos os medicamentos são compostos por dipirona sódica mais associações. A dipirona, mesmo sendo eficiente no tratamento da pirose, foi banida de 33

países por causar aplasia medular, segundo o Formulário Terapêutico Nacional (FTN, 2010). No Brasil, porém, seu uso é aceito pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

De acordo com Loyola Filho e colaboradores (2002), no Brasil, estudos de base populacional sobre a prevalência e os fatores associados à automedicação são raros. Em dois povoados do Sul da Bahia, verificou-se uma prevalência de automedicação igual a 74,0%, tendo sido os antibióticos, anti-helmínticos e antimicóticos os medicamentos não prescritos mais consumidos. Em um município de médio porte do Rio Grande do Sul (Santa Maria), encontrou-se uma prevalência de 53,3% de automedicação, tendo sido os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não-esteroides os medicamentos mais consumidos (49,2%). Nesses estudos observou-se que havia uma associação positiva entre automedicação, idade e escolaridade, mas esses resultados não foram ajustados para variáveis de confusão.

Uma pesquisa encomendada pelo laboratório Bayer ao Instituto Marplan mostrou que 49% das mulheres entrevistadas em oito capitais brasileiras não saem de casa sem um analgésico a “tiracolo” (SILVA *et al.*, 2005).

Um estudo sobre a avaliação da automedicação na população de Vassouras (RJ) mostrou que, entre os entrevistados, os grupos de medicamentos mais utilizados foram os antigripais, analgésicos, anti-inflamatórios, anticoncepcionais orais e anti-hipertensivos. O medicamento que liderou a lista de mais usado sem prescrição foi a dipirona, seguido do paracetamol, e logo após, o ácido acetilsalicílico (SILVA *et al.*, 2005). Pesquisa realizada por Arrais e colaboradores (1997) corrobora com estes dados, mostrando a dipirona em primeiro lugar na incidência de uso de anti-inflamatórios na automedicação, seguido do ácido acetilsalicílico, diclofenaco e, logo após, paracetamol.

Vianna, Gonzáles e Matijasevich (2012) realizaram um estudo sobre o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de doenças cardiovasculares; um dos pontos avaliados foi o uso do AAS na prevenção primária (pessoas com idade ≥ 40 anos com pelo menos dois fatores de risco: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e/ou dislipidemia) e na prevenção secundária (pacientes com história de acidente vascular cerebral isquêmico, infarto agudo do miocárdio e/ou com angina pectoris). Dos indivíduos que estavam usando AAS para prevenção primária, 91% referiram usar por indicação médica e apenas 9% por conta própria. Esses valores não foram muito diferentes na prevenção secundária (89% e 9,4% respectivamente).

Num senso muito amplo, a patologia do uso abusivo de medicamentos é determinada particularmente pelo medicamento em abuso, como ele é usado e administrado, seus efeitos tóxicos, e as mudanças de comportamento que causa (WETLI, 1998).

Os anti-inflamatórios constituem importante causa de hospitalização (2% a 9%), prolongamento das internações e aumento de gastos públicos em saúde, além de serem responsáveis também por um grande número de intoxicações (HUIC *et al.*, 1994). De 1993 a 1996, foram registrados no Brasil, pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), 217.512 casos de intoxicação humana. As classes terapêuticas que causam o maior número de registros de intoxicações por medicamentos, em nosso país, são os benzodiazepínicos, antigripais, antidepressivos e anti-inflamatórios (BORTOLETTO, BOCHNER, 1999).

De acordo com dados da OMS, os hospitais gastam de 15% a 20% de seus orçamentos para lidar com os problemas relacionados ao mau uso de medicamentos, que podem levar a importantes agravos à saúde dos pacientes, com relevantes repercussões econômicas e sociais e sendo considerado atualmente um importante problema de saúde pública (BORTOLETTO, BOCHNER, 1999).

Em consequências do uso indevido de AINEs estão as reações adversas a fármacos; erros de medicação; e desperdício de recursos, uma vez que de 10%-40% dos orçamentos nacionais de saúde são gastos em fármacos e que se estima um gasto de 3,4 milhões de dólares a cada ano devido às reações adversas, muitas vezes geradas pelo seu uso indevido. O uso rotineiro de AINEs é ligado à concepção corrente de que tais produtos são inofensivos à saúde. Muitos ignoram o fato de que estes fármacos, usados para tentar aliviar sinais e sintomas, sem a supervisão de um médico podem acabar sendo usados inadequadamente e gerar outros sinais e sintomas, possivelmente ainda mais graves do que os iniciais (SILVA *et al.*, 2013).

Com o intuito de ampliar os conhecimentos científicos necessários ao bom exercício da profissão farmacêutica, este trabalho fornece informações sobre as alterações morfológicas provocadas pelo uso dos AINEs nos tecidos e órgãos, fornecendo subsídios para o uso racional desta classe de medicamentos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 TECIDOS QUE CONSTITUEM O CORPO HUMANO

No corpo humano, há aproximadamente 200 tipos celulares dispostos e organizados de um modo cooperativo, constituindo quatro principais tipos de tecidos: o tecido epitelial, o tecido conjuntivo, o tecido muscular e o tecido nervoso. Juntos, eles promovem uma integração de ações, constituindo órgãos e sistemas especializados, para desempenhar a vitalidade humana (GARTNER, HIATT, 2007).

O tecido epitelial (Figura 1A) está presente sob duas formas: como lâmina de células contíguas (epitélios), que revestem a superfície externa do corpo e forram sua superfície interna, e como glândulas. Possui numerosas funções: proteção (revestimento), transporte transcelular, secreção (síntese hormonal e de outras substâncias), absorção, permeabilidade seletiva, percepção sensorial e reprodução (GARTNER, HIATT, 2007). O tecido epitelial é classificado segundo a quantidade de camadas celulares (simples quando possui apenas uma camada de células ou estratificado quando possui duas ou mais camadas celulares), ao morfotipo celular (pavimentoso, cúbico, cilíndrico, ou como “umbrela”), à organização das células (ácino, túbulo, túbulo-ácino, alvéolo, e outras), à função (revestimento, glandular), aos anexos celulares (microvilosidades, cílios, células caliciformes, estereocílios), dentre outros aspectos (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

O tecido conjuntivo (Figura 1B) consiste em células e uma matriz extracelular, que inclui proteínas estruturais (as fibras) e especializadas, as quais constituem a substância fundamental. Esta matriz extracelular forma um compartimento vasto e contínuo em todo o corpo, limitado pelas lâminas basais de vários epitélios e pela lâmina basal ou externa das células musculares e células de sustentação nervosa. Sua função é variada, a depender do componente formador deste tecido, tais como acúmulo energético, proteção e nutrição (ROSS, PAWLINA, 2008). O tecido conjuntivo divide-se em vários, dentre os quais: Tecido Ósseo, Tecido Cartilaginoso, Tecido Adiposo, Tecido Conjuntivo Propriamente Dito, Tecido Mesenquimal (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

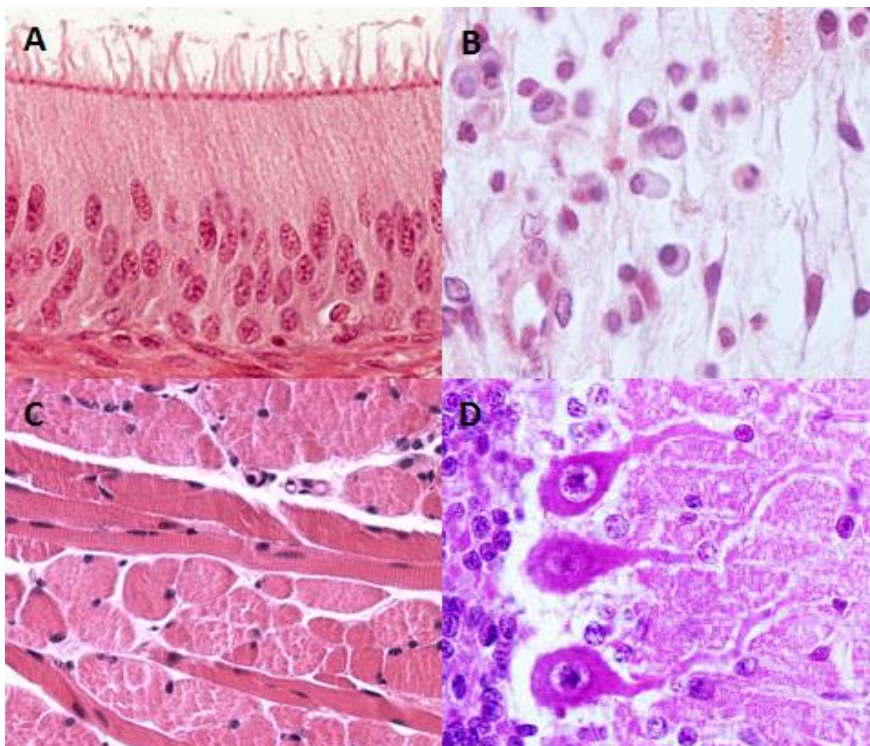
O tecido muscular (Figura 1C) é constituído por células alongadas, que contém grande quantidade de filamentos citoplasmáticos de proteínas contráteis, geradoras de forças necessárias para a contração desse tecido, utilizando a energia contida nas moléculas de ATP. São três os tipos de músculos: o Músculo Estriado Esquelético, encontrado em todo corpo, associado aos ossos; o Músculo Estriado Cardíaco, encontrado majoritariamente no coração,

possui contração involuntária quando comparado com a maioria dos músculos esqueléticos; e o Músculo Liso, constituinte dos vasos (túnica muscular) e vísceras de um modo geral (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

O tecido nervoso (Figura 1D) é responsável pela constituição do Sistema Nervoso, cuja função é de controle das atividades vitais. O tecido nervoso apresenta dois componentes principais: os neurônios, células geralmente com longos prolongamentos, e vários tipos de células da glia ou neuroglia, que sustentam os neurônios e participam de outras funções importantes, como nutrição e proteção ao neurônio (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

Os tecidos se agrupam e formam os órgãos. Estes órgãos são alvos de agentes internos (mutações) e externos (medicamentos), fisiológica ou patologicamente. Os órgãos geralmente mais atingidos pelo uso de AINEs são: fígado, medula óssea, rim, estômago e outras estruturas do sistema digestório, pele, cérebro e órgãos das vias aéreas.

Figura 1: Tecidos – a base celular integrada para a formação dos órgãos e sistemas.



Fonte: ICB-USP (Disponível em: <<http://www.icb.usp.br/mol/0iniciomol.html>>. Acesso em 08 ago. 2013).

2.2 ÓRGÃOS COM MAIOR INCIDÊNCIA DE ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS PROVOCADAS PELO USO DE AINEs

2.2.1 O Fígado

O fígado é uma glândula muito importante do corpo, onde grande parte das reações bioquímicas corpóreas acontece. O fígado é responsável pelo metabolismo dos carboidratos, dos lipídeos, das proteínas, pelo processamento de fármacos e hormônios, pela excreção de bilirrubina, síntese da bile e sais biliares, armazenamento de glicogênio, triglicerídeos, certas vitaminas e minerais, fagocitose e ativação da vitamina D (TORTORA, GRABOWSKI, 2008).

O fígado é o segundo maior órgão do corpo e a maior glândula, pesando cerca de 1,5 kg. Situa-se no abdômen, logo abaixo do diafragma. É revestido por uma cápsula delgada de tecido conjuntivo (a cápsula de Glisson), que se torna mais espessa no hilo hepático, por onde penetram a veia porta e a artéria hepática, e por onde saem os ductos hepáticos direito e esquerdo, e os vasos linfáticos (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

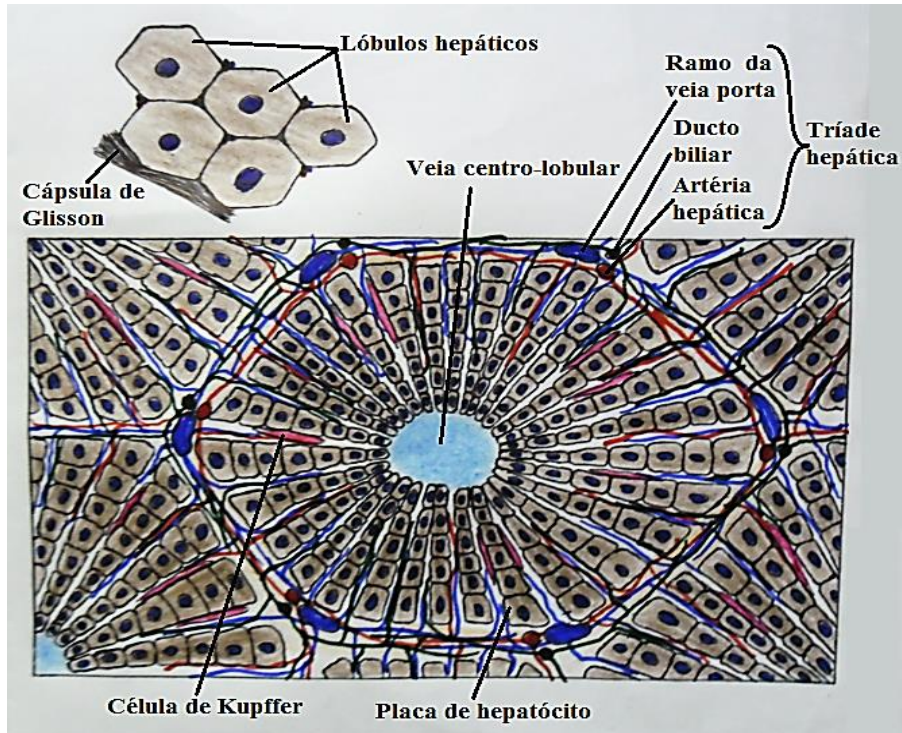
A cápsula de tecido conjuntivo adentra o fígado, dividindo-o em quatro lobos: o lobo esquerdo, o lobo direito (separado do lobo esquerdo pelo ligamento falciforme), o lobo quadrado e o lobo caudado (TORTORA, GRABOWSKI, 2008).

A unidade estrutural do fígado é o lóbulo hepático. Este lóbulo, diferente de outros lóbulos corporais, não é cercado por tecido conjuntivo, logo sua delimitação se torna difícil. Em algumas regiões da periferia dos lóbulos é encontrado tecido conjuntivo contendo ductos biliares, vasos linfáticos, nervos e vasos sanguíneos (espaço porta) (Figura 2). Os hepatócitos estão dispostos radialmente no lóbulo, arranjando-se como tijolos (placas de hepatócitos). Entre estas placas, encontram-se os sinusoides hepáticos, com células endoteliais fenestradas, e células de Kupffer (macrófagos fixos, que correspondem a 15% da população hepática). Os sinusoides desembocam no centro dos lóbulos, na chamada veia centrolobular. O espaço entre os hepatócitos e o sinusóide é chamado espaço de Disse, onde se encontram as microvilosidades dos hepatócitos. No espaço de Disse, são encontradas as células de Ito, que armazenam lipídeos. Outro detalhe encontrado no lóbulo hepático são os canalículos biliares, constituído por epitélio cuboide, o qual desemboca nos ductos biliares (Lâmina 1) (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

O hepatócito é uma célula poliédrica, com seis ou mais superfícies, com diâmetro de 20-30 μm . Seu citoplasma é eosinofílico (em cortes corados com hematoxilina e eosina – H&E), principalmente pela grande quantidade de mitocôndrias e algum retículo endoplasmático liso. É uma célula rica em retículo endoplasmático, tanto rugoso quanto liso. Possui de um a dois núcleos arredondados contendo um a dois nucléolos. Alguns núcleos são

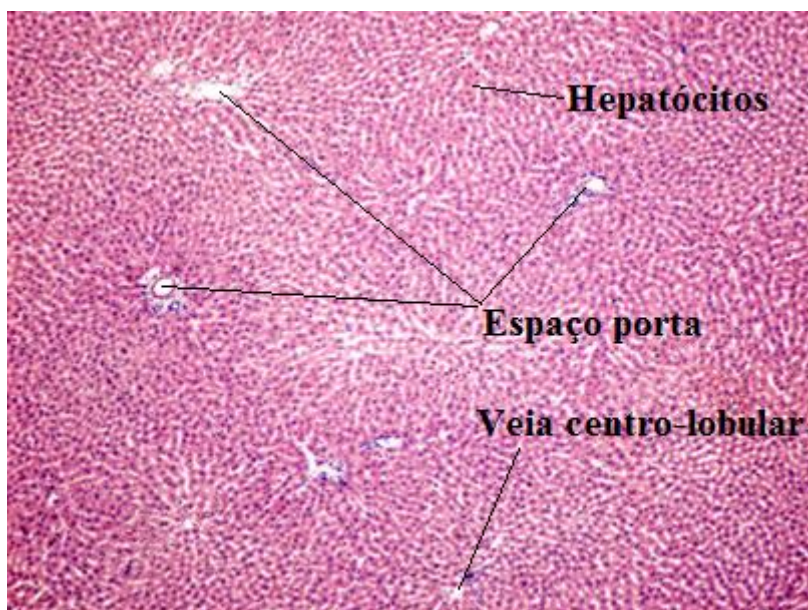
poliploides, contendo múltiplos do número haploide de cromossomos. Em sua membrana citoplasmática, possui microvilos na região do espaço de Disse (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

Figura 2: Estrutura histológica do fígado.



Fonte: GONÇALVES PEREIRA, 2013.

Lâmina 1: Corte histológico de fígado, corado em H&E.



Fonte: ICB-USP (Disponível em: < <http://www.icb.usp.br/mol/images/1figado34x.jpg>>. Acesso em 08 ago. 2013).

2.2.2 O Rim

O rim é um órgão excretor, em forma de feijão que mede 10 cm de largura e pesa cerca de 150 g cada um. Os rins estão localizados na região posterior do abdomen, atrás do peritôneo. Existe um rim em cada lado da coluna vertebral; o rim direito encontra-se logo abaixo do fígado e o esquerdo abaixo do baço. Em cima de cada rim encontramos a glândula suprarrenal. O principal órgão do sistema excretor e osmorregulador dos vertebrados é o rim, que filtra produtos do metabolismo de aminoácidos (especialmente ureia) do sangue e os excretam com água na urina. A urina sai dos rins através dos ureteres, para a bexiga (TORTORA, GRABOWSKI, 2008).

Microscopicamente o rim possui duas regiões distintas: a zona cortical e a zona medular. Na zona cortical (Lâmina 2) identifica-se o Corpúsculo de Malpighi (Corpúsculo Renal) o qual é constituído pelo glomérulo renal (que nada mais é que tufo de capilares fenestrados) e cápsula de Bowman contendo dois folhetos, visceral, formado por podócitos e outras células presentes no glomérulo, e parietal, constituído por tecido epitelial de revestimento simples pavimentoso (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

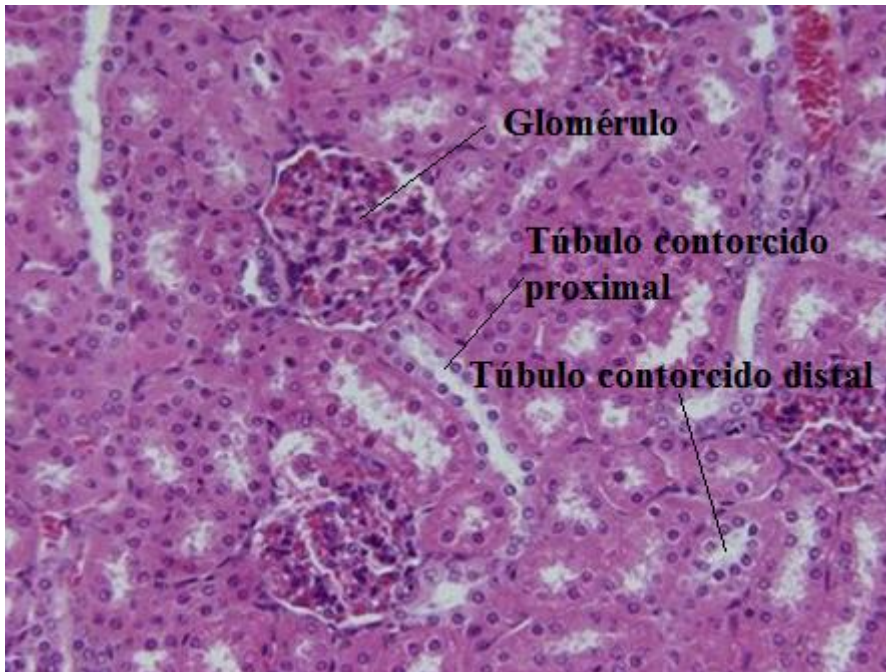
Na zona cortical ainda distinguem-se os túbulos contorcidos proximais e distais, ambos se mostram cortados transversalmente e longitudinalmente, os quais possuem características histológicas diferentes. O Túbulo Contorcido Proximal é formado por epitélio simples cúbico com microvilosidades, o qual apresenta forte acidofilia devido ao grande número de mitocôndrias celulares e sua luz é estreita. O Túbulo Contorcido Distal é menos acidófilo que o proximal, mas o epitélio é o mesmo, sendo suas células mais estreitas e presença de poucos microvilos; sua luz é larga, e é neste túbulo que se encontra a macula densa, responsável pela sinalização para a produção de renina, além do controle da filtração renal (GARTNER, HIATT, 2007).

Na zona medular (Lâmina 3) visualiza-se uma série de tubulações com epitélio de revestimento variando de cúbico (ramos espessados da alça de Henle) à plano (ramo delgado da alça de Henle). Nesta região, encontram-se os túbulos coletores, formado por epitélio simples colunar (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

Além disso, na zona medular encontra-se uma rede de vasos bastante evidentes, formada pelos vasos retos (*vasa rectum*). É possível encontrar, também, estruturas como as papilas da medula, que desembocam nos cálices menores, estes desembocando nos cálices

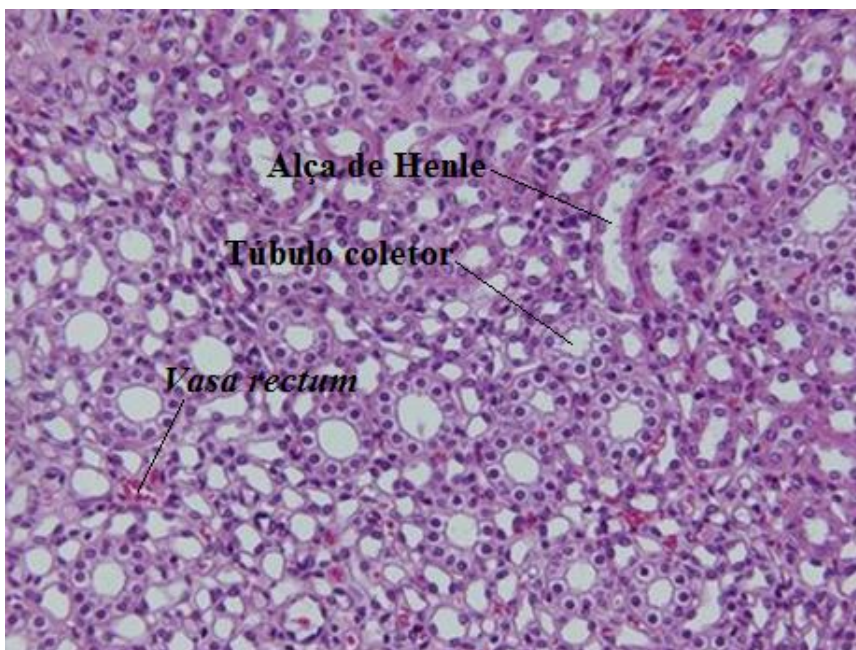
maiores, que desembocarão no ureter, seguindo para bexiga e uretra (GARTNER, HIATT, 2007).

Lâmina 2: Rim, zona cortical. Coloração: H&E.



Fonte: Histologia dos sistemas: rim – região cortical. UFF (Disponível em: <<http://morfologia6biomedicinauff.blogspot.com>>. Acesso em 08 ago. 2013).

Lâmina 3: Rim, zona medular. Coloração: H&E.

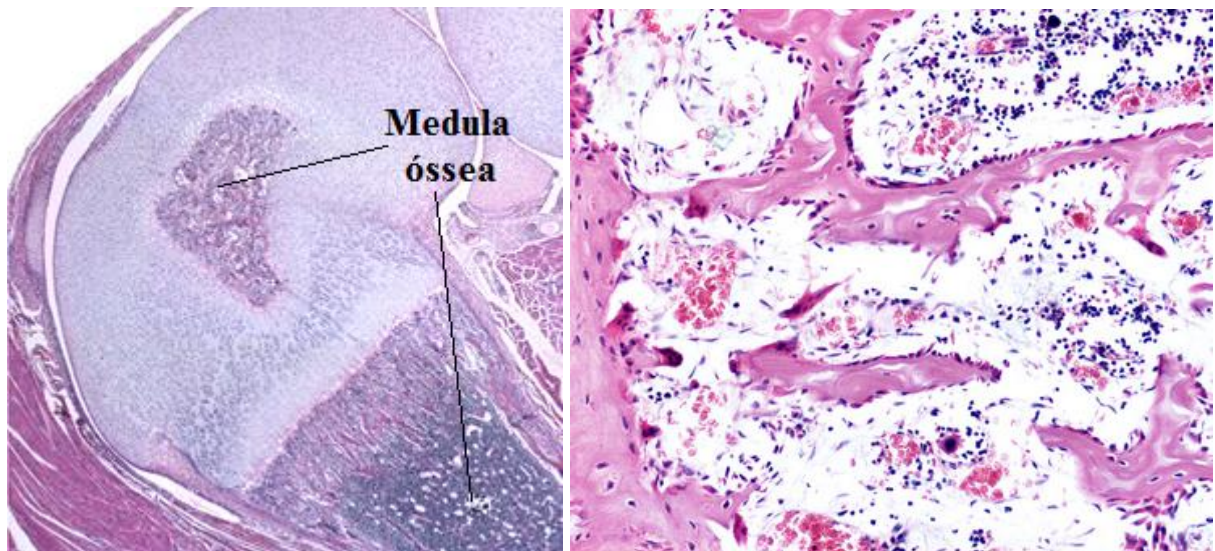


Fonte: Histologia dos sistemas: rim – região cortical. UFF (Disponível em: <<http://morfologia6biomedicinauff.blogspot.com>>. Acesso em 08 ago. 2013).

2.2.3 A Medula Óssea

A medula óssea é um órgão difuso, porém volumoso e muito ativo. É encontrada no canal medular dos ossos longos e nas cavidades dos ossos esponjosos (Lâmina 4) (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008). A constituição histológica da medula óssea é diversificada, contendo macrófagos, células endoteliais, células reticulares (responsáveis pelo arcabouço do órgão e pela diferenciação e maturação das células hematopoiéticas), células adiposas, as células-tronco (0,005% das células hematopoiéticas) e as células progenitoras (das células maduras, apenas o megacariócito é encontrado), além de vasos sanguíneos e células do endóstio. A medula óssea é um tecido conjuntivo especializado, chamado de tecido hematopoiético (KIERSZEMBAUN, TRES, 2012).

Lâmina 4: Medula óssea, menor (esquerda) e maior aumentos (direita).



Fonte: ICB-USP (Disponível em: < <http://www.icb.usp.br> >. Acesso em: 08 ago. 2013).

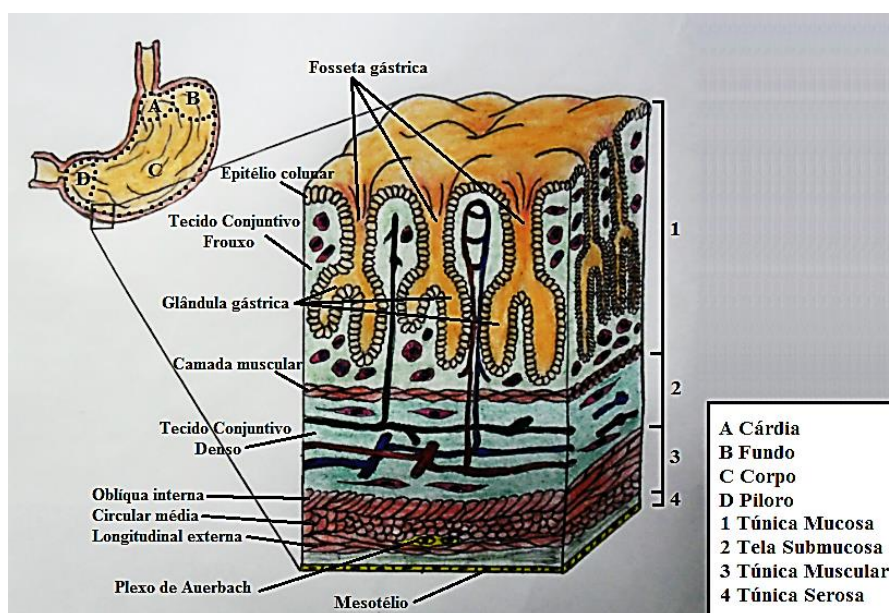
As células reticulares, associadas às fibras reticulares, formam uma esponja, percorrida por numerosos capilares sinusoides. Entre este tipo celular, existem os outros tipos celulares citados. A matriz extracelular, além dos colágenos I e III, contém fibronectina e outras moléculas com afinidade para células (hemonectina) (KIERSZEMBAUN, TRES, 2012).

2.2.4 O Estômago

O estômago é um órgão oco e curvado, onde ocorre uma das maiores etapas do processamento alimentar, que consiste na quebra das macromoléculas; vale lembrar que a primeira etapa da digestão ocorre na boca, com a saliva. O estômago possui quatro regiões: cárdia, fundo, corpo e piloro. A cárdia é a primeira região do estômago em contato com o alimento, e está ligada ao esôfago. O fundo fica acima e à esquerda da cárdia. A maior e mais central região gástrica é o corpo, e a região em contato com o duodeno, logo abaixo do corpo, chama-se piloro. Por ser um órgão curvado, o estômago possui uma margem medial côncava, chamada de curvatura menor, e uma margem lateral convexa, chamada curvatura maior. Seu interior, quando vazio, é enrugado (com rugas) (TORTORA, GRABOWSKI, 2008).

A parede do estômago é composta por quatro camadas básicas (Figura 3): a túnica mucosa (Lâmina 5), a túnica submucosa, a túnica muscular e a túnica serosa. A túnica mucosa, onde estão as glândulas gástricas e as fossetas gástricas, contém uma camada de células epiteliais colunares simples chamadas células mucosas, além da lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo e da lâmina muscular da mucosa (formada por músculo liso). A tela submucosa é composta por tecido conjuntivo moderadamente denso. A túnica muscular é formada por três camadas de músculo liso (camada longitudinal externa, camada circular média e a camada oblíqua interna). A última túnica, a túnica serosa constitui-se de mesotélio escamoso simples e tecido conjuntivo frouxo que recobre o órgão e parte do peritônio visceral (TORTORA, GRABOWSKI, 2008; JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

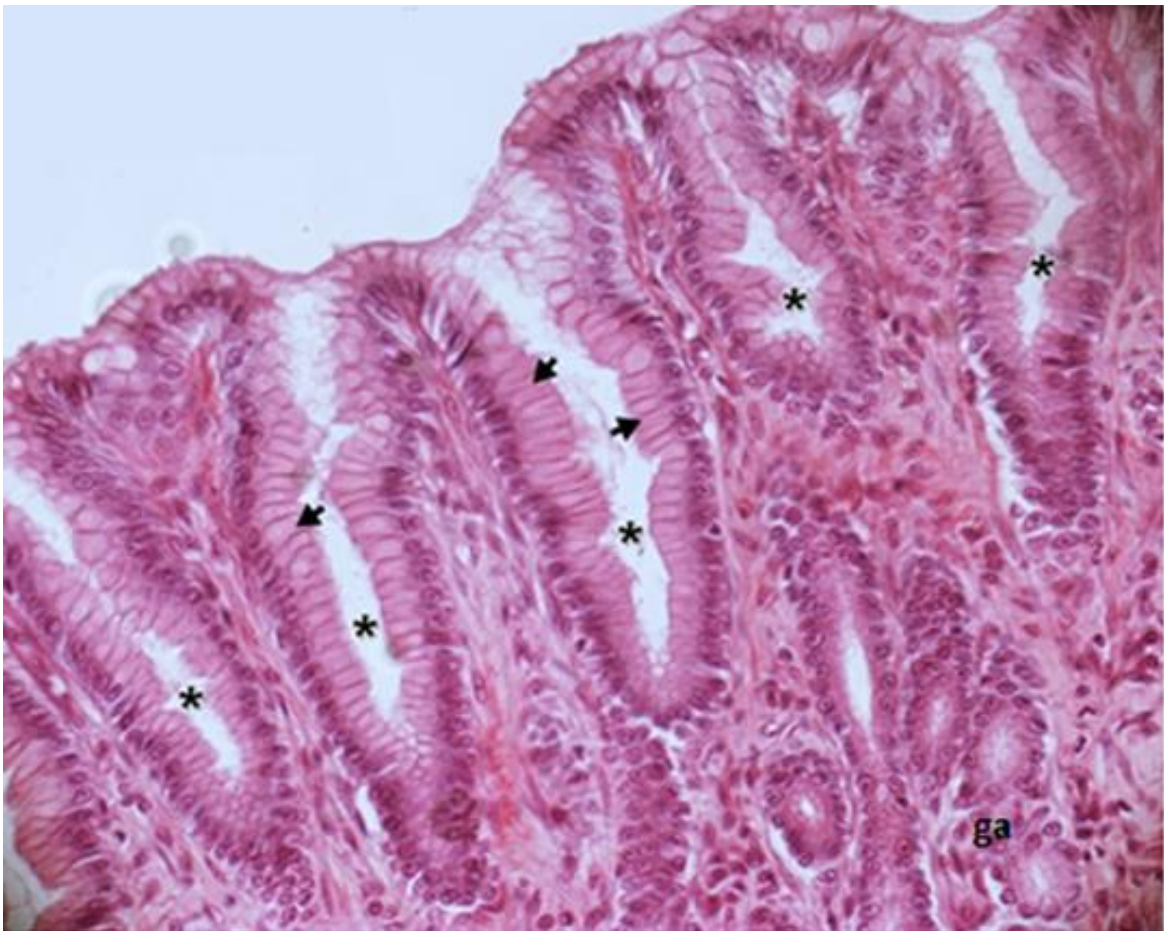
Figura 3: Camadas gástricas.



Fonte: GONÇALVES PEREIRA, 2013.

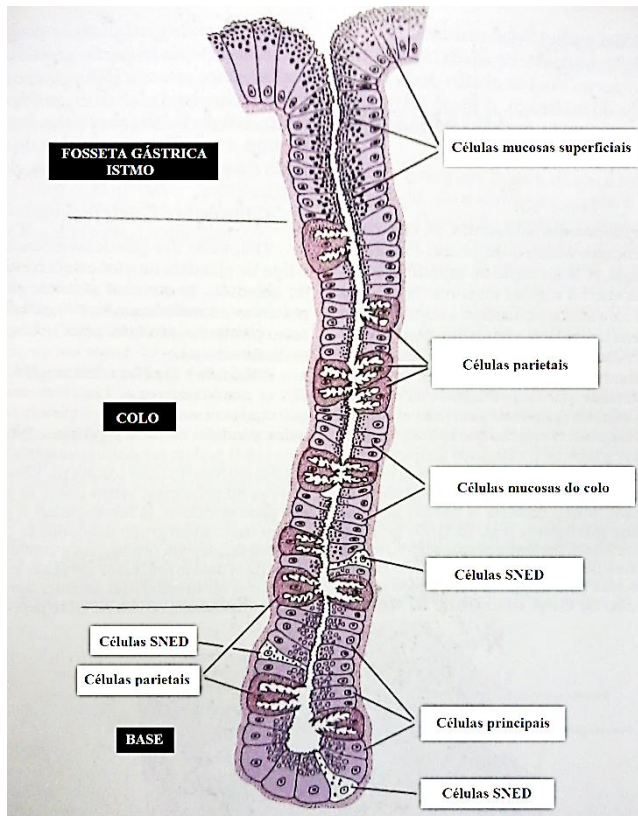
As glândulas gástricas (Figura 4) são as responsáveis pela secreção enzimática e catalítica que, de um modo geral, são essenciais para a atividade gástrica. Antes da glândula, existem as fossetas gástricas, revestidas pelo epitélio colunar simples, responsável pela produção do muco visível. A glândula gástrica possui três regiões: istmo, colo e base, diferenciadas pelos tipos celulares que possuem. São diferentes tipos celulares que produzem as mais variadas substâncias. Citam-se as células parietais (presentes no colo e na base glandular), responsáveis pela produção de ácido clorídrico, principalmente; e as células principais, localizadas na base da glândula, produzem o pepsinogênio principalmente: estes são os dois tipos celulares de mais fácil visualização nas colorações usuais (H&E) (Lâmina 6) (GARTNER, HIATT, 2007).

Lâmina 5: Fragmento de Estômago exibindo detalhes da Camada Mucosa da Região do Antro Pilórico. Legenda: ga: glândula gástrica; seta: células mucosas superficiais; asterisco: fossetas. Coloração H&E. Aumento 400x.



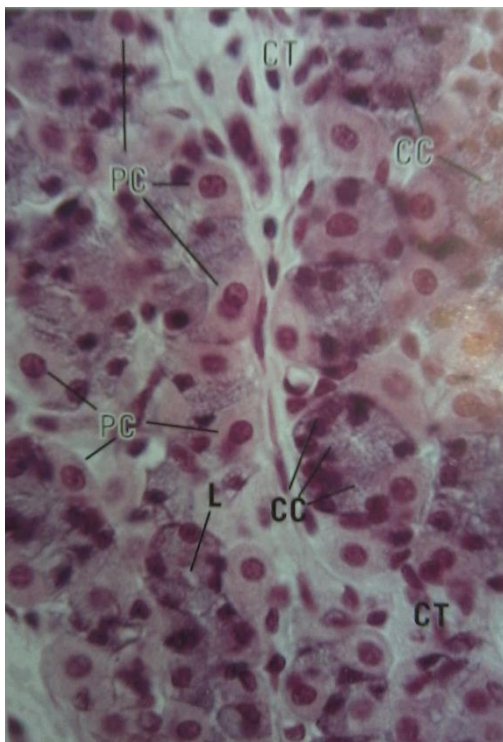
Fonte: Ciências Morfológicas – UFRN (Disponível em: <
http://cienciasmorfológicas.blogspot.com.br/2010/07/sistema-digestorio_322.html>. Acesso em 08 ago. 2013).

Figura 4: Estrutura da glândula gástrica.



Fonte: ROSS, PAWLINA, 2008.

Lâmina 6: Tipos celulares da glândula gástrica. Siglas: CC, células principais; CT, tecido conjuntivo; L, lúmen; PC, células parietais. Aumento: 540x.



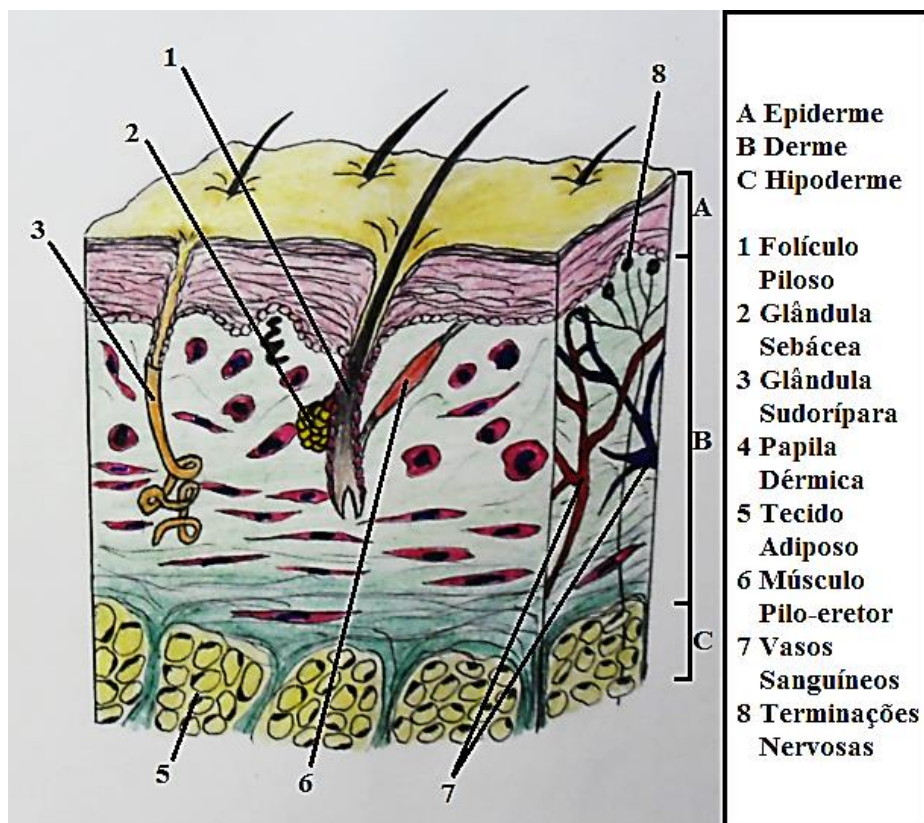
Fonte: GARTNER, HIATT, 2007.

2.2.5 A Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, tanto em dimensão, quanto em massa. É a porta de entrada do organismo, e por isso, é importante nos processos de proteção dos órgãos e sistemas internos, amortecimento, isolamento térmico, controle da troca de fluidos com o meio e função sensorial. É na pele que geralmente ocorrem os primeiros estímulos (TORTORA, GRABOWSKI, 2008).

A pele (Lâmina 7) é formada por duas regiões (Figura 5) que, de fora para dentro, são as seguintes: epiderme e derme. A epiderme, camada mais externa da pele, é constituída pelo tecido epitelial de revestimento estratificado pavimentoso queratinizado. Existem na epiderme cinco camadas que de fora para dentro, são: camada córnea (exclusivamente formada por queratina), camada lúcida (os queratinócitos estão em processo degenerativo), camada granulosa (assim chamada pela presença dos grânulos de querato-hialina), camada espinhosa (pois, ao ser observada ao microscópio, suas células parecem ter espinhos, os quais são desmossomos) e camada basal (rica em células em mitose, melanócitos, células de Lagerhans e células de Merkel) (ROSS, PAWLINA, 2008).

Figura 5: Estrutura da pele.



Fonte: GONÇALVES PEREIRA, 2013.

A derme é formada por tecido conjuntivo propriamente dito e, diferente da epiderme, é vascularizada. Divide-se em derme papilar e derme reticular. A derme papilar, que está em íntimo contato com a epiderme, é assim chamada pelas papilas dérmicas presente, que aumentam o contato com a epiderme, e é formada por tecido conjuntivo frouxo; é onde se encontram os corpúsculos sensoriais. A derme reticular é mais profunda, e constitui-se de tecido conjuntivo denso não-modelado. A hipoderme fica logo abaixo da derme, e é responsável pelo amortecimento dos choques; é constituída de tecido adiposo (GARTNER, HIATT, 2007).

Lâmina 7: Corte histológico da pele, onde vê-se as camadas da epiderme (H&E).



Fonte: ICB-USP (Disponível em: < <http://www.icb.usp.br/mol/images/2epitpavestrcorn20x.jpg>>. Acesso em 16 ago. 2013).

Na pele, é possível encontrar estruturas anexas como pelos, glândulas sebácea e sudorípara. O pelo ou folículo piloso é uma estrutura queratinosa, formado inicialmente na derme, e que adentra a epiderme, atingindo o meio externo. Sua sustentação se dá pelo músculo pilo-erector. As glândulas sebáceas são glândulas alveolares, de secreção holócrina e ricas em gorduras; estão anexadas ao folículo piloso. As glândulas sudoríparas são glândulas túbulo-enoveladas, responsáveis pela produção do suor (solução aquosa rica em eletrólitos) (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

2.2.6 O Cérebro

No Sistema Nervoso Central há uma segregação entre os corpos celulares dos neurônios e seus prolongamentos. Isto faz com que sejam reconhecidas no encéfalo e na medula duas porções distintas: a substância branca e a substância cinzenta (KIERSZEMBAUN, TRES, 2012).

A substância branca não contém corpos celulares de neurônios, sendo constituída por prolongamentos de neurônios e por células da glia. Seu nome origina-se da presença de grande quantidade de material esbranquiçado, chamado mielina, que envolve certos prolongamentos de neurônios (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

A substância cinzenta é assim chamada porque mostra essa coloração quando observada macroscopicamente. É formada principalmente por corpos celulares de neurônios e células gliais, contendo também prolongamentos de neurônios (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

O cérebro (Lâmina 8) forma a maior parte da massa do encéfalo, e está dividido em dois hemisférios, o hemisfério esquerdo e o hemisfério direito. Cada hemisfério é constituído de quatro lobos (lobo frontal, lobo parietal, lobo occipital e lobo temporal). O cérebro é formado por dobras, chamadas giros. Os giros são separados entre si por fissuras, chamadas de sulcos (TORTORA, GRABOWSKI, 2008).

O cérebro é formado, como todo Sistema Nervoso Central, pela substância cinzenta e pela substância branca. A substância cinzenta, chamada de córtex cerebral, localiza-se na porção externa do cérebro, e é formada por seis camadas, de fora para dentro: camada molecular, camada granulosa externa, camada piramidal externa, camada granulosa interna, camada piramidal interna e camada polimórfica; a substância branca é comum a todos os demais órgãos do Sistema Nervoso Central (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008; GARTNER, HIATT, 2007).

Lâmina 8: Corte histológico de cérebro, mostrando um giro cerebral. Legenda: 1-substância cinzenta; 2-substância branca; seta-pia máter.



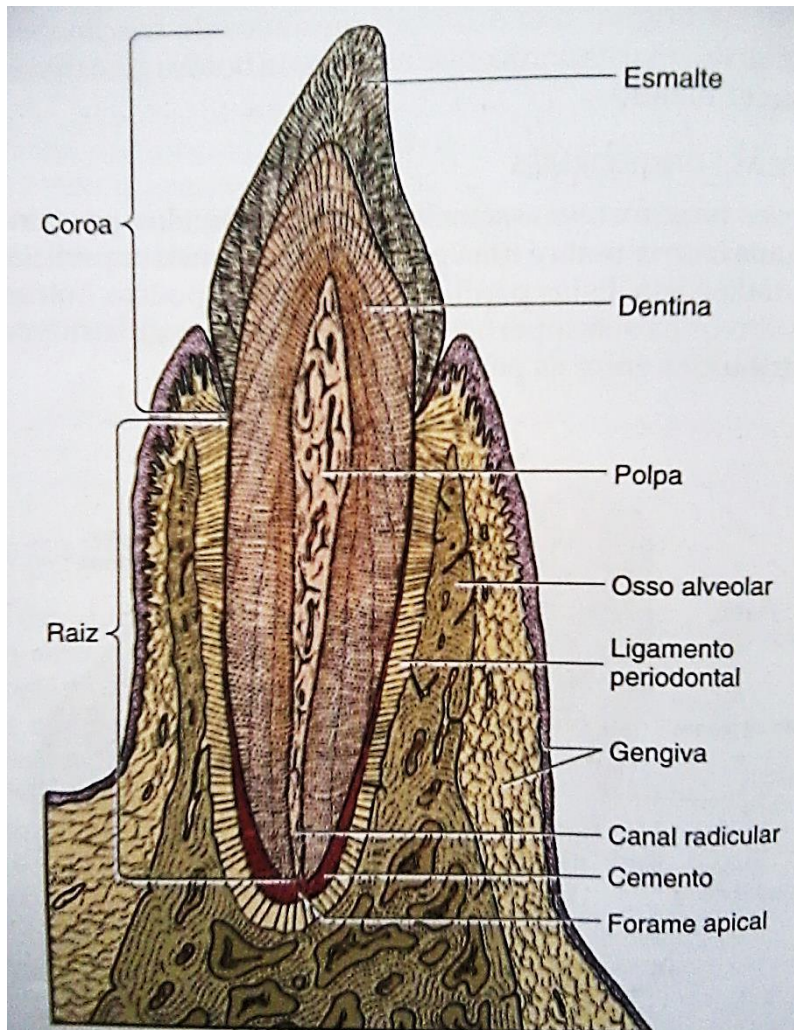
Fonte: UFJF (Disponível em: <<http://ufjfhistologia.blogspot.com.br/2012/10/lamina-58-tecido-nervoso-cerebro.html>> Acessado em 04 ago. 2013).

2.2.7 Os Dentes e o Periodonto

No ser humano existem 32 dentes permanentes, que se dispõem em dois arcos bilateralmente simétricos nos ossos maxilar e mandibular: oito incisivos, quatro caninos, oito pré-molares e 12 molares ao todo. O dente possui uma região que se projeta acima da gengiva, a coroa, e uma ou mais raízes encontradas abaixo da gengiva, que une o dente a alojamentos ósseos chamados alvéolos (Figura 6) (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

A porção central do dente é constituída pela cavidade pulpar, onde encontra-se a polpa, um tecido mole constituído de odontoblastos em seu perímetro, fibroblastos estrelados (células mais numerosas na polpa), macrófagos, mastócitos e células migrantes do sangue. Os componentes extracelulares da polpa são: fibrilas de colágeno dispostas em pequenos feixes e uma grande quantidade de substância fundamental, e não há fibras elásticas. A cavidade pulpar contém vasos sanguíneos e nervos que entram e saem por um forame denominado forame apical (ROSS, PAWLINA, 2008).

Figura 6: Estrutura do dente.



Fonte: JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008.

Delimitando a polpa, encontra-se a dentina. A dentina é um tecido mineralizado mais duro que o osso, composta por sais de cálcio na forma de cristais de hidroxiapatita (70% do peso seco), fibrilas de colágeno tipo I, glicosaminoglicanos, fosfoproteínas e fosfolípídeos. A matriz orgânica que constitui a dentina é produzida pelos odontoblastos presentes na polpa. O odontoblasto é uma célula granular secretora de proteínas que possui uma extensão apical que adentra perpendicularmente na dentina e percorre toda sua extensão, chamados prolongamentos odontoblásticos ou fibras de Tomes. A dentina é o primeiro componente do dente a ser mineralizado: o odontoblasto produz a matriz orgânica, a qual será mineralizada por sais de cálcio posteriormente. A dentina é uma estrutura muito sensível (GARTNER, HIATT, 2007).

O esmalte recobre toda a coroa anatômica, e está logo após a dentina (apenas na região da coroa). É um material livre de células, constituído por 96% de minerais quando o dente está maduro. Histologicamente, o esmalte é constituído por bastonetes ou prismas, ligados entre si por substância interprismática (ROSS, PAWLINA, 2008). Cada prisma se estende num trajeto sinuoso ao longo de todo o esmalte, e o arranjo destes primas em grupos é muito importante para as propriedades mecânicas do esmalte. O esmalte é produzido apenas durante o desenvolvimento do dente pelos ameloblastos (Lâmina 9); 1% do esmalte, que corresponde à matriz orgânica, é constituído por amelogeninas, enamelinas e proteínas do tufo; o papel destas proteínas ainda é desconhecido. Os ameloblastos são células colunares altas, com numerosas mitocôndrias na região abaixo do núcleo, e retículo endoplasmático rugoso e complexo golgiense bem desenvolvidos acima do núcleo. Cada ameloblasto possui uma extensão apical, conhecida como processo de Tomes, rica em grânulos de secreção contendo as proteínas da matriz orgânica do esmalte. Ao término da síntese do esmalte, os ameloblastos formam um epitélio protetor que recobre a coroa até a erupção do dente (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008; ROSS, PAWLINA, 2008).

O periodonto constitui as estruturas de sustentação do dente nos ossos maxilar e mandibular. São elas: cimento, ligamento periodontal, osso alveolar e gengiva. O cimento é um tecido mineralizado que recobre as raízes do dente, semelhante ao tecido ósseo, com conteúdo mineral em torno de 45 a 50% próximo do osso; seu conteúdo de material orgânico (cujo principal é o colágeno) e água está em torno de 50 a 55%. Em alguns locais, o cimento possui cementócitos na região apical da raiz; estas células são semelhantes aos osteócitos, e ficam isoladas em lacunas. A diferença entre o cimento e o osso é que o cimento é avascular, ao passo que o osso é vascularizado. Durante o movimento fisiológico ou ortodôntico de um dente, não ocorre processo de reabsorção, ao passo que no osso alveolar ocorre (ROSS, PAWLINA, 2008). Mesmo assim, o cimento é lábil como o tecido ósseo, reagindo às forças às quais é submetido, com reabsorção do tecido antigo ou produção de novo tecido. A produção contínua de cimento no ápice compensa o desgaste fisiológico que sofre o dente. O processo de reabsorção do cimento é realizado por osteoclastos. . A principal função do cimento é promover a inserção das fibras colágenas do ligamento periodontal (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008; ROSS, PAWLINA, 2008).

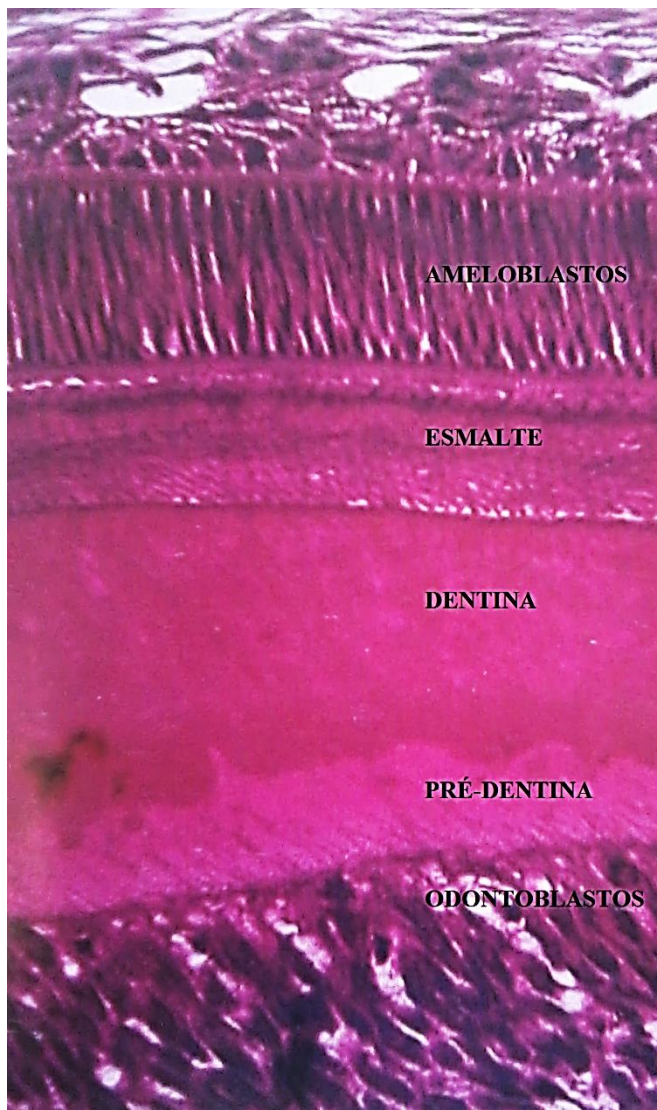
O ligamento periodontal (Lâmina 10) é formado por tecido conjuntivo frouxo e denso modelado (este último arranjado em feixes grossos, chamados fibras de Sharpey). Existem fibroblastos alongados e paralelos ao eixo das fibras no ligamento. O ligamento periodontal promove a inserção, a sustentação, o remodelamento ósseo (durante o movimento do dente), a

nutrição do cimento (pois este ligamento é vascularizado) e a erupção do dente (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

O osso alveolar (Lâmina 11) é uma fina camada de osso compacto imaturo, que constitui a parede dos alvéolos, e está intimamente ligado ao ligamento periodontal. Os alvéolos são pequenas cavidades para as raízes dos dentes. O osso alveolar possui uma porção constituída por osso compacto e esponjoso, denominada osso de sustentação (ROSS, PAWLINA, 2008).

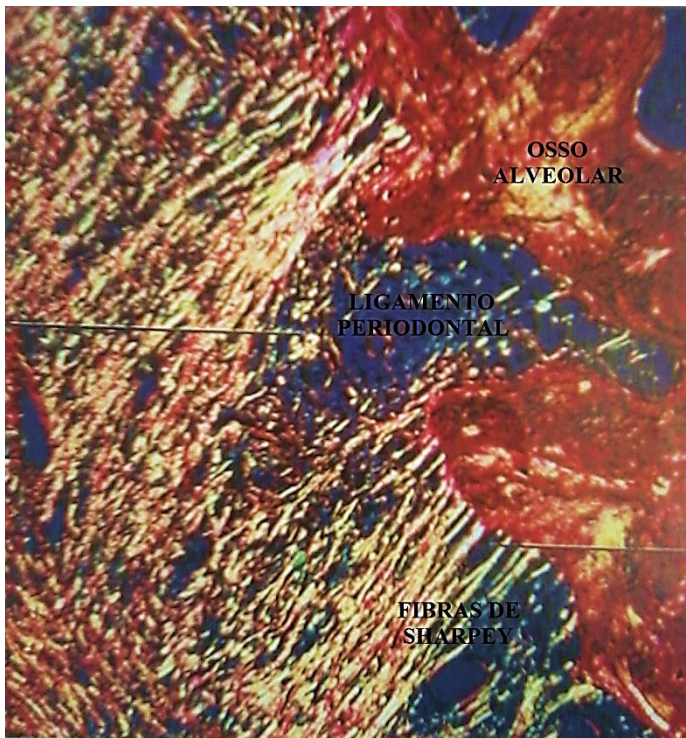
A gengiva é uma membrana mucosa firmemente aderida ao periósteo dos ossos maxilar e mandibular. Sua constituição histológica é por tecido epitelial de revestimento estratificado pavimentoso paraqueratinizado e lâmina própria de tecido conjuntivo (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

Lâmina 9: Histologia de um dente imaturo. Coloração: H&E.



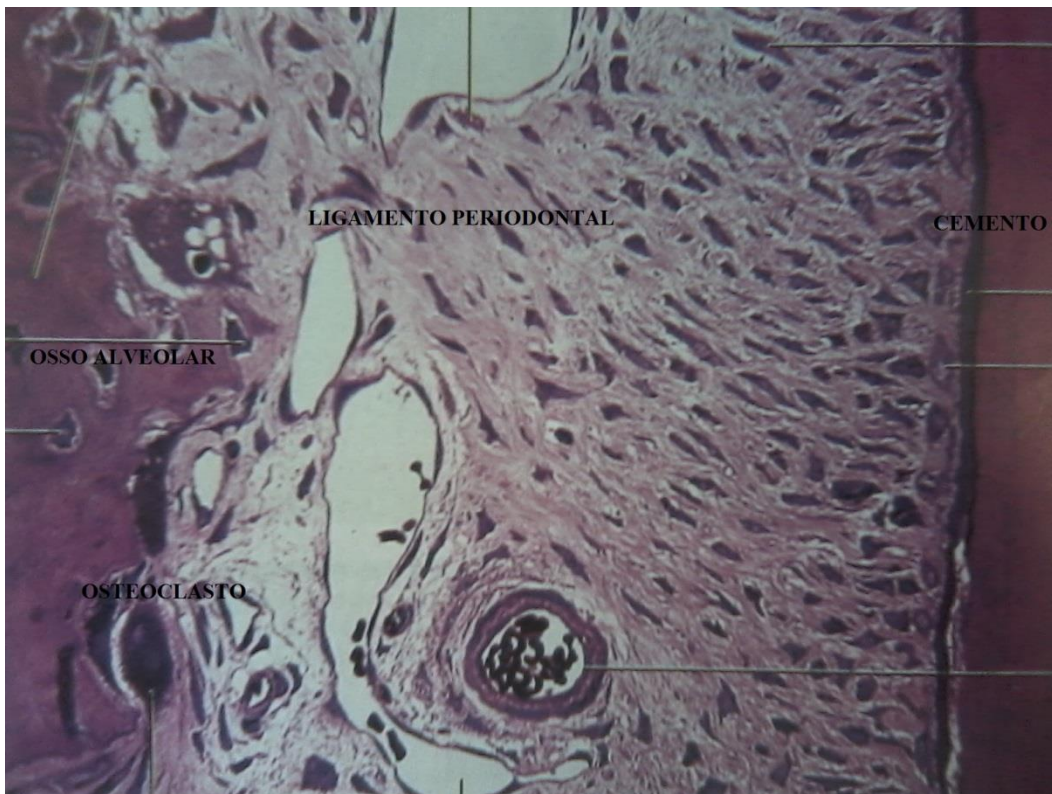
Fonte: JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008.

Lâmina 10: Inserção do dente no osso alveolar. Coloração: picro-sírius.



Fonte: JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008.

Lâmina 11: Osso alveolar. Coloração: H&E.



Fonte: JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008.

2.2.8 As Vias aéreas e o Pulmão

O Sistema Respiratório, constituído pelas vias aéreas superiores e inferiores mais os pulmões, é responsável pela entrada e saída de ar do corpo humano, que possibilita a troca gasosa entre o corpo e o meio: no processo de inspiração, o corpo recebe oxigênio do meio e, na expiração, expulsa gás carbônico, produto do metabolismo da glicose, vapores de água e alguns metabólitos voláteis (TORTORA, GRABOWSKI, 2008).

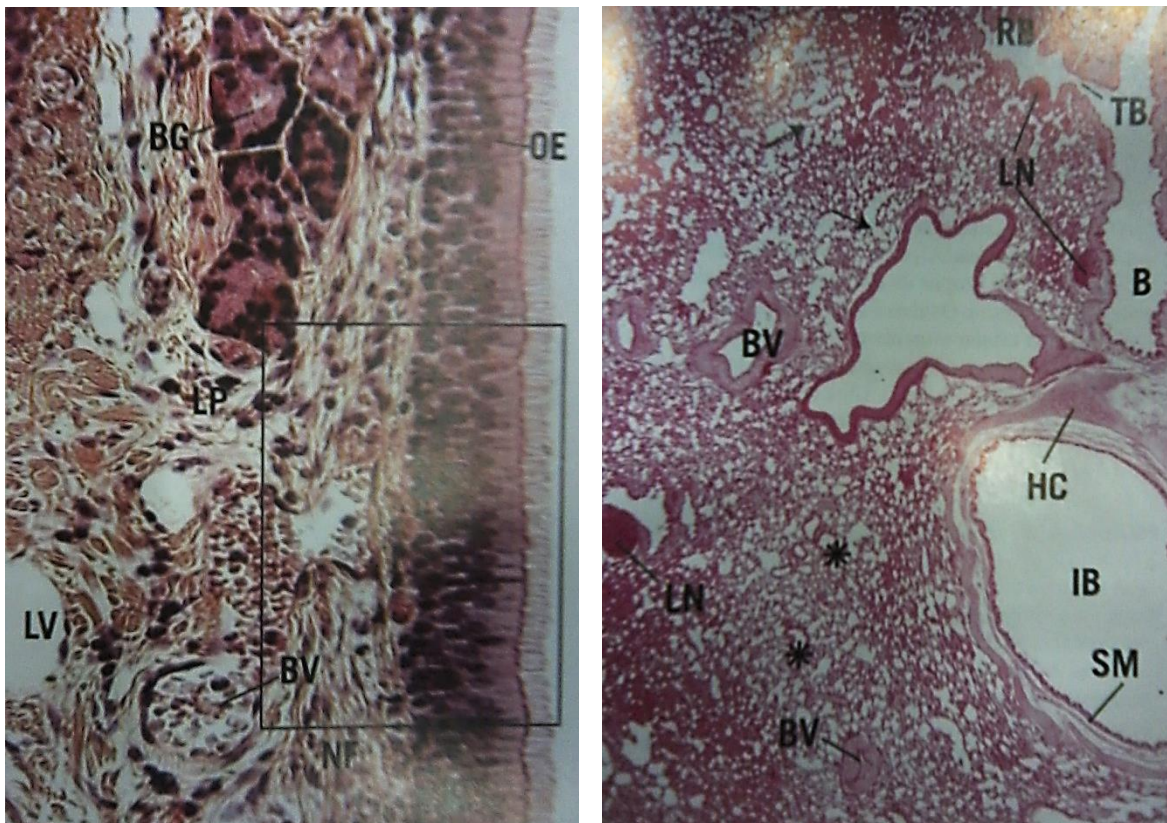
A histologia do Sistema Respiratório é complexa, pois envolve diversas estruturas deferentes. De fora para dentro, temos: nariz, boca, faringe, laringe, brônquios, bronquíolos e alvéolos, além de estruturas auxiliares como a pleura, o diafragma e outros músculos, e a cavidade torácica em si. Essas estruturas dividem-se em porção condutora, que se estende do nariz aos bronquíolos terminais, e é responsável pela condução do ar inspirado, filtrando-o e mantendo-o úmido e aquecido; e a porção respiratória, onde ocorrem os processos de troca gasosa, corresponde aos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos (TORTORA, GRABOWSKI, 2008).

O nariz divide-se em três porções: vestibulo (Mucosa formada por Tecido epitelial de revestimento estratificado pavimentoso não-queratinizado com vibrissas e lâmina própria de Tecido conjuntivo), porção respiratória (Mucosa formada por Epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado com células caliciformes, conhecido como epitélio respiratório e lâmina própria de Tecido conjuntivo e glândulas seromucosas) e região olfatória (Mucosa com Tecido epitelial olfativo, com axônio de neurônios bipolares e células olfativas, e glândulas de Bowman) (Lâmina 12). No nariz, encontram-se as conchas nasais, que são três prateleiras ósseas revestidas por epitélio respiratório, com submucosa bastante vascularizada (GARTNER, HIATT, 2007).

A faringe é dividida em três partes: nasofaringe, formada por epitélio respiratório; orofaringe, que corresponde à região do palato mole; e laringofaringe, formada por epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado. A laringe é o órgão onde encontram-se as cordas vocais; é formada por epitélio que varia do estratificado pavimentoso para o epitélio respiratório. A traqueia vem logo depois da laringe, e é formada por três regiões: mucosa (epitélio respiratório e lâmina própria de tecido conjuntivo mais fibras elásticas e glândulas), submucosa (formada por tecido conjuntivo frouxo fibroelástico e glândulas) e adventícia (constituída de anéis de cartilagem hialina, tecido conjuntivo denso não-modelado e músculo liso traqueal) (GARTNER, HIATT, 2007).

Os brônquios iniciam-se fora dos pulmões (Lâmina 12), chamados brônquios primários, e terminam dentro dos pulmões (brônquios secundários e terciários); são formados por epitélio respiratório, placas de cartilagem e músculo liso, variando morfológicamente entre si pela quantidade de cartilagem hialina, que diminui do primeiro para o terceiro. Os bronquíolos são formados por epitélio respiratório e músculo liso, mas não possuem cartilagem hialina nem glândulas; são três os tipos de bronquíolos: bronquíolo primário, com epitélio formado por células colunares a cuboides, e presença de células caliciformes e células de clara; bronquíolo terminal, formado por células cuboides e células de clara; e bronquíolo respiratório, formado por células cuboides a pavimentosas, pneumócitos e células de clara (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

Lâmina 12: Mucosa olfatória nasal (à esquerda) e estrutura pulmonar (à direita). Siglas: OE, epitélio olfatório; BG, glândulas de Bowmann; LP, lâmina própria; BV, vaso sanguíneo; LV, vaso linfático; NF, feixe nervoso; LN, nódulo linfático; RB, bronquíolo respiratório; TB, bronquíolo terminal; B, bronquíolo; IB, brônquio intrapulmonar; SM, músculo liso; HC, cartilagem hialina.



Fonte: GARTNER, HIATT, 2007.

Os ductos alveolares vêm logo em seguida, seguidos dos sacos alveolares e alvéolos. Nos ductos alveolares, há presença de epitélio pavimentoso e botões de músculo liso; os sacos

alveolares são encontrados de alvéolos, sendo os alvéolos constituídos por pneumócitos tipo I (células pavimentosas que formam uma barreira que possibilita a troca gasosa), pneumócitos tipo II (célula arredondada responsável pela produção de surfactante), células endoteliais e células da poeira (macrófagos) (GARTNER, HIATT, 2007).

Os pulmões são dois órgãos localizados no tórax, dentro da caixa torácica, na região do mediastino, imediatamente acima do músculo diafragma. Apresentam aspecto esponjoso devido aos bronquíolos respiratórios, ductos e sacos alveolares. Cada pulmão pesa, em média, 700 g, e são revestidos por uma membrana serosa chamada pleura. São divididos em lobos: o pulmão esquerdo possui dois lobos, e o direito, três lobos (TORTORA, GRABOWSKI, 2008).

Os órgãos, de um modo geral, podem ser acometidos por processos inflamatórios, que podem promover alterações celulares ou até mesmo fisiológicas.

2.3 PROCESSO INFLAMATÓRIO

A inflamação é uma reação do complexo do sistema imunológico inato nos tecidos vascularizados que envolve o acúmulo e a ativação de leucócitos e proteínas plasmáticas em um local de infecção, exposição à toxina ou lesão celular (ABBAS, LICHTMAN, 2012). Qualquer estímulo físico, químico ou biológico, sendo estranho ao organismo vivo, é capaz de desencadear uma resposta inflamatória.

Rudolf Virchow, em sua obra *Cellular Pathology* (1858), trouxe, à luz da Ciência, o conceito de perda da função no processo inflamatório, surgindo, assim, os cinco sinais clássicos da inflamação: calor, dor, rubor, tumor e perda da função (RYAN, MAJNO, 1977).

A inflamação começa com alterações nos vasos sanguíneos que promovem o recrutamento de leucócitos. As respostas imunes adaptativas locais podem promover a inflamação local tendo uma função protetora no controle de infecções e na promoção do reparo tecidual, ela também pode provocar lesão no tecido e doença (ABBAS, LICHTMAN, 2012).

O processo inflamatório inclui diversos “atores”, pois trata-se de um processo complexo que envolve diversos eventos diferenciados. Muitos dos eventos individuais são mediados por citocinas ou outras pequenas moléculas reguladoras que, neste contexto, são denominadas mediadores da inflamação (TERR, 2004). Outro componente importante é o componente celular, o qual responde aos mediadores da inflamação.

O componente celular é integrado por células circulantes: linfócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e plaquetas; e por células tissulares: mastócitos e macrófagos, e cada uma possui uma função dentro da resposta inflamatória. Os eosinófilos liberam enzimas e quimiocinas em processos alérgicos ou infecções parasitárias por helmintos. Já os basófilos e mastócitos, são responsáveis pela liberação de mediadores como a histamina, condroitin sulfatado e proteinases. Os linfócitos são células que comandam as atividades de outras células (Linfócitos T CD4+), realizam citólise (Linfócitos T CD8+) ou produzem anticorpos (Linfócito B). Os linfócitos são encontrados, geralmente, na inflamação crônica. Um tipo celular geralmente não citado são as células endoteliais, responsáveis pelo controle da migração e modulação das respostas das células inflamatórias circulantes (ABBAS, LICHTMAN, 2012; TERR, 2004).

Os mediadores da inflamação são os mais variados. A histamina é uma amina vasoativa armazenada nos grânulos dos mastócitos e é um dos mediadores importantes da hipersensibilidade imediata. A histamina se liga a receptores específicos em vários tecidos e causa permeabilidade vascular elevada e contração muscular lisa do intestino e brônquios (ABBAS, LICHTMAN, 2012). Vale ressaltar a presença de enzimas degranuladas pelos componentes celulares no local da inflamação, como as triptases, que são responsáveis pela clivagem do fator C3 do complemento, produzindo C3a, além de atuar nos fatores da coagulação (TERR, 2004). Todos os mediadores da inflamação são chamados de autacoides.

Os autacoides (do grego, *autos*, “próprio”, e *akos*, “agente medicinal” ou “remédio”) são hormônios de ação parácrina, envolvidos nos mecanismos de inflamação e agregação plaquetária. São eles responsáveis pelos sinais clássicos da Inflamação: dor, rubor, calor, tumor, e perda da função. São exemplos destes: histamina, bradicinina, prostaglandinas de um modo geral, leucotrienos (GOODMAN & GILMAN, 2009).

Os eicosanoides, mediadores da inflamação, são autacoides derivados do araquidonato. São responsáveis pela vasoativação, e pela contração do músculo liso. São exemplos de eicosanoides: as prostaglandinas, prostraciclina e tromboxano, além dos leucotrienos (GOODMAN & GILMAN, 2009).

Todos estes fatores, integrados, geram o processo inflamatório. Desde o estímulo reconhecido pelas células locais, a exposição de receptores pelas células da barreira epitelial, o reconhecimento desses receptores pelas células circulantes e sua travessia do sangue para o tecido (endereçamento ou *homing*), e a ação fagocítica e degranuladora celular, estimulada pela ação das substâncias locais (citocinas) (KIERSZEMBAUN, TRES, 2012).

Os medicamentos utilizados para o combate do processo aos processos inflamatórios são denominados anti-inflamatórios.

2.4 ANTI-INFLAMATÓRIOS

O tratamento de pacientes com inflamação envolve dois objetivos primários: o alívio da dor, que frequentemente constitui o sintoma inicial e a principal queixa constante do paciente; e, em segundo, retardar ou deter o processo responsável pela lesão tissular (FURST, ULRICH, 2007). Os três principais grupos de fármacos usados no tratamento de distúrbios inflamatórios e imunológicos são: os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), os fármacos anti-reumatóides e os glicocorticoides (RANG *et al.*, 2007).

Drogas da classe dos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios incluem um grupo heterogêneo de compostos que afetam a dor, a febre e a inflamação e são denominados anti-inflamatórios não-esteroidais. São muito prescritos para dores e desconfortos menores, cefaleias, para a sensação geral de mal-estar que acompanha a febre e para aliviar sintomas de febre reumática, artrite, gota e outros distúrbios musculares e esqueléticos (GENNARO, 2004).

Os AINEs frequentemente produzem um alívio da dor por um período significativo, além de exibirem efeitos anti-inflamatórios (diminuição do edema, pirose, etc.). Os glicocorticoides também exercem efeitos anti-inflamatórios, em geral demoram a acontecer, mas possuem ação mais prolongada, por serem esteroides e agirem no núcleo celular (FURST, ULRICH, 2007).

2.4.1 Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)

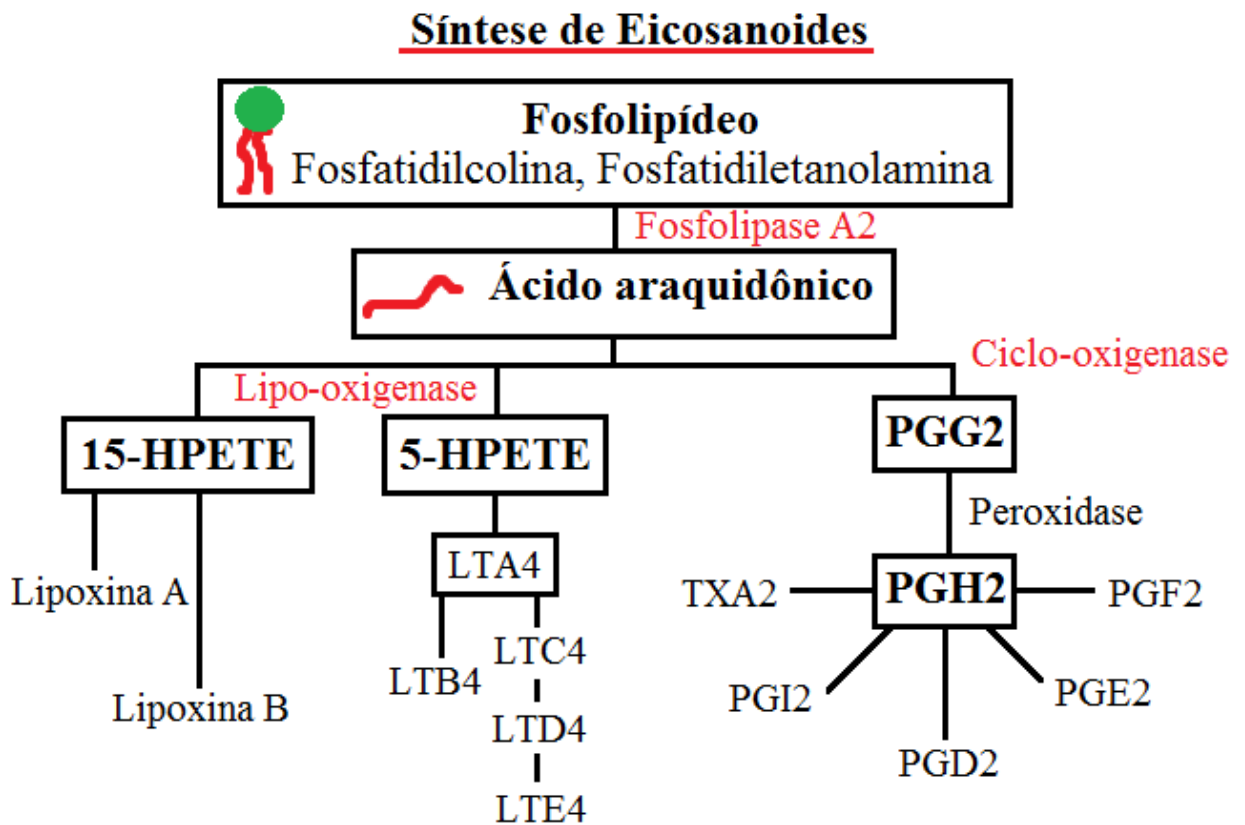
Os Anti-inflamatórios Não-Esteroidais compõem a classe terapêutica dos analgésicos-antipiréticos, agentes anti-inflamatórios e fármacos destinados ao tratamento da Gota. Estes fármacos agem de modo a diminuir a produção de agentes autacoides (GOODMAN & GILMAN, 2009).

2.4.1.1 Farmacodinâmica dos AINEs

O ácido araquidônico (ou araquidonato, assim chamada sua forma ionizada) é um ácido graxo de 20 carbonos com quatro duplas ligações, o qual é derivado dos lipídeos de

membrana (em especial, a fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina): quando ocorre estímulo e ativação de certas proteínas G, a fosfolipase A2 é ativada. Ela converte fosfolípídeos de membrana em araquidonato. Este araquidonato será, a partir de agora, substrato de enzimas, tais como o Citocromo P450 (CYP), as lipo-oxigenases e as ciclo-oxigenases (Figura 7) (GOODMAN & GILMAN, 2009).

Figura 7: Síntese de eicosanoides.



Fonte: GONÇALVES PEREIRA, 2013.

As ciclo-oxigenases (COX) e as lipo-oxigenases (LOX) estão presentes em todos os tecidos do corpo, e são as principais enzimas envolvidas no processo inflamatório, conversoras do araquidonato em agentes pró-inflamatórios. Destacando-se as ciclo-oxigenases, elas produzem as prostaglandinas e o tromboxano. Há dois tipos de ciclo-oxigenases, COX-1 e COX-2 (acredita-se numa terceira COX, mas ainda não há nada comprovado), e ambas produzem estes eicosanoides, responsáveis pelo processo inflamatório. A COX-1 é constitutiva dos tecidos, ao passo que a COX-2 é livre (produzida apenas nos processos inflamatórios). Os AINEs são inibidores destas enzimas, podendo inibir

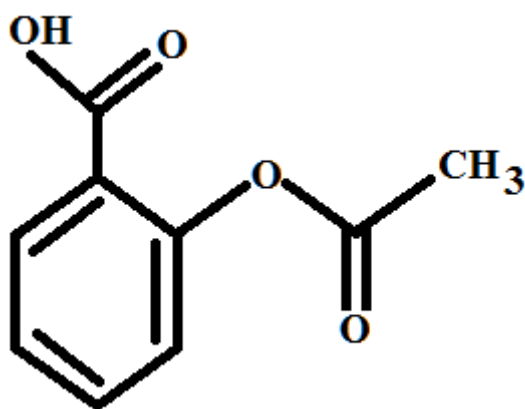
seletivamente (coxibes, inibidores seletivos da COX-2) ou não (demais AINEs) (GOODMAN & GILMAN, 2009).

Dentre os AINEs, o AAS é o que causa ligação irreversível à enzima COX, que torna o processo irreversível. Um exemplo clássico é o processo de agregação plaquetária. Para que ocorra a agregação plaquetária é necessário a produção de tromboxano A_2 pela COX no interior da plaqueta; o uso do AAS inibe irreversivelmente esta enzima na plaqueta, de modo que nunca mais ela voltará a produzir tromboxanos, pois a plaqueta não possui núcleo (RANG *et al.*, 2007). De modo um pouco diferente age a dipirona e o paracetamol, os quais ligam-se de maneira reversível à enzima.

2.4.1.2 Ácido Acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (Figura 8), ou aspirina, foi o primeiro AINE a ser estudado, e até hoje suas propriedades são estudadas. Hipócrates já descrevera, na Grécia Antiga, o uso da casca e das folhas do salgueiro (*Salix alba* L.) para aliviar a febre. Por volta de 1899, foi a primeira vez que um fármaco (o AAS) foi testado em animais em um contexto industrial (GOODMAN & GILMAN, 2009).

Figura 8: Estrutura química do ácido acetilsalicílico.



Fonte: GONÇALVES PEREIRA, 2013.

O ácido acetilsalicílico possui mecanismo de ação semelhante ao dos demais AINEs, inibindo a ação das ciclo-oxigenases. O AAS acetila a serina 530 da COX-1, localizada em situação alta no canal hidrofóbico. O volume do resíduo de serina da molécula de AAS impede a ligação do ácido araquidônico no sítio ativo da enzima, impedindo a formação dos autacoides. Já na COX-2, o AAS acetila uma serina homóloga na posição 516; além do

bloqueio da ação enzimática, a acetilação da COX-2 torna esta enzima capacitada a sintetizar o ácido 15(R)-hidroxieicosatetraenoico [15(R)-HETE], o qual é metabolizado, ao menos *in vitro*, pela 5-lipo-oxigenase, a qual dá origem a 15-epilipoxina A4, a qual apresenta potente atividade anti-inflamatória (GOODMAN & GILMAN, 2009). Diferentemente dos demais AINEs, o AAS forma uma ligação covalente e irreversível com a ciclo-oxigenase alvo, que faz com que seja necessária nova biossíntese para produção de novas COX. Esta ação para a produção de autacoides.

O AAS é indicado para a diminuição do agrupamento plaquetário, principalmente na angina pectoris, infarto agudo do miocárdio, e evitar riscos de novos infartos cardíacos, distúrbios na circulação cerebral e infarto cerebral (BULA Aspirina Prevent – Bayer). Possui propriedades analgésicas (dores de baixa intensidade), antipirese, aumento do consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono, ação na artrite reumatoide e osteoartrite, dentre outros. Sua farmacocinética dita que, por via oral, a concentração plasmática do AAS atinge picos em uma hora, e logo após decresce gradualmente; 80 a 90% do fármaco ligam-se às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina; é metabolizado em vários tecidos, principalmente no fígado, e excretado por via urinária (GOODMAN & GILMAN, 2009).

Está indicado em cefaleia, dor musculoesquelética transitória, dismenorreia e febre em adultos. No entanto, efeitos adversos limitam seu uso em algumas situações clínicas, como doença péptica, reações idiossincrásicas, síndrome de Reye (em crianças) e acidose metabólica. Em dores agudas de moderadas a intensas, ácido acetilsalicílico tem clara resposta analgésica dependente de dose, aumentada com duplicação da dose usual. Entretanto, mesmo em dose única, ocorre irritação gástrica em um a cada 38 pacientes tratados (FTN, 2010).

Seus principais efeitos colaterais são de ordem gastrointestinal (acarretando em elevação da produção de ácido clorídrico), cardiovascular (podem aumentar o tempo de sangramento, por ação anti-agregante plaquetária), afeta o equilíbrio ácido-base e eletrolítico, dentre outros.

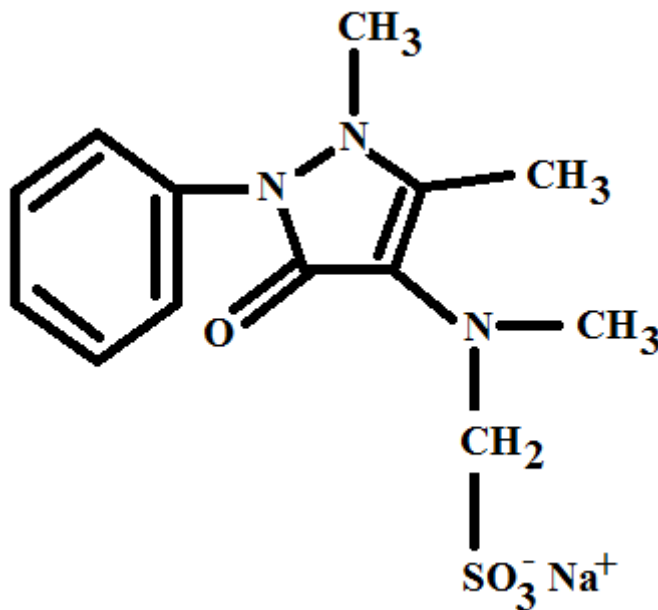
2.4.1.3 Dipirona

A dipirona é um derivado pirazolônico não-narcótico. Seu uso foi banido de alguns países do norte, como os Estados Unidos que, em 1977, retirou este fármaco do mercado. No Brasil, sua comercialização continua sendo realizada (PAINEL INTERNACIONAL DE

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA DAPIRONA, 2001). É comercializada na forma de dipirona sódica (Figura 9), cuja ação é analgésica e antipirética.

A dipirona é largamente empregada no Brasil no tratamento de dor pós-operatória, cólica renal, dor oncológica e enxaqueca, bem como de febre. Porém, seu uso pode levar a ocorrência de reações alérgicas graves (como edema de glote e anafilaxia) e idiossincrásicas (agranulocitose em potência fatal) (FTN, 2010). É bastante eficaz no tratamento de febres altas (superiores a 40°C).

Figura 9: Estrutura química da dipirona sódica.



Fonte: GONÇALVES PEREIRA, 2013.

A dipirona é completamente hidrolisada, durante sua administração oral, em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade do MAA é de aproximadamente 90%. É o metabólito que contribui para os efeitos clínicos, bem como o 4-aminoantipirina (AA); outros metabólitos não apresentam efeito clínico. A dipirona possui meia-vida plasmática de 14 minutos. É quase que exclusivamente excretado pela urina (96%); 85% dos metabólitos são excretados pela urina (CBM, 2005).

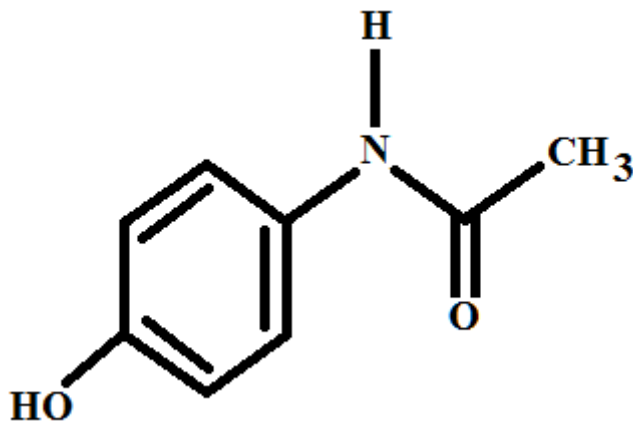
O mecanismo de ação da dipirona, bem como dos metabólitos ativos, ainda não é bem esclarecido, mas alguns dados indicam que a dipirona e o MAA possuem mecanismos de ação central e periférico combinados (FTN, 2010).

Os efeitos colaterais são semelhantes aos dos demais AINEs. Porém, como reação adversa característica da dipirona, nota-se a agranulocitose, a qual é rara, podendo levar a um quadro avançado de depressão da medula óssea (FTN, 2010).

2.4.1.4 Paracetamol

Derivado do *p*-aminofenol, o paracetamol ou acetaminofeno (N-acetil-*p*-aminofenol) é um dos poucos AINEs que apresenta baixa incidência de efeitos colaterais. A acetanilida é o composto original, introduzido na terapêutica com o nome de antifebrina por Cahn e Hepp, em 1886. A acetanilida (com ação antipirética) era muito tóxica, e derivados foram desenvolvidos para sua substituição. Um dos mais satisfatórios foi a fenacetina, a qual foi introduzida na terapêutica em 1887, e foi largamente empregada com misturas analgésicas, até ser implicada na gênese de nefropatia, onde foi retirada do mercado (1980). O paracetamol (Figura 10), metabólito ativo da acetanilida e da fenacetina, foi utilizado na medicina pela primeira vez em 1893 por von Mering (GOODMAN & GILMAN, 2009).

Figura 10: Estrutura química do paracetamol.



Fonte: GONÇALVES PEREIRA, 2013.

O paracetamol possui efeitos anti-inflamatórios fracos, inibindo a COX na presença de altas concentrações de peróxidos, como se observa nos locais de inflamação. Sugeriu-se que a inibição das COX pelo paracetamol pode ocorrer de modo proporcional no cérebro, daí sua ação antipirética eficaz. Uma variante de remontagem da COX-1, identificada no cérebro de cães e chamada de COX-3, mostra susceptibilidade à inibição pelo paracetamol *in vitro* (GOODMAN & GILMAN, 2009).

O paracetamol é bastante eficaz na diminuição da febre e no alívio temporário das dores leves a moderadas associadas a gripes e resfriados comuns, dentre outras dores (BULA Paracetamol genérico – Prati-Donaduzzi). Este fármaco atinge concentrações plasmáticas de 30 a 60 minutos após administração oral, e possui meia-vida plasmática de duas horas. Em relação aos demais AINEs, possui menor ligação às proteínas plasmáticas. Seu metabolismo é hepático, e excreção renal. Doses maiores que 2 g/dia não são prescritas, visto que pode levar a um quadro de intoxicação e, conseqüentemente, óbito (GOODMAN & GILMAN, 2009).

O paracetamol é um fármaco que, ao ser metabolizado, produz metabólito tóxico, o N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI). As enzimas do Citocromo P450 realizam uma N-hidroxilação, gerando o NAPQI, que é altamente reativo com grupamentos sulfidrilas da glutatona (GSH), tornando o metabólito inofensivo. Porém, em casos de superdosagem, a quantidade de glutatona se torna baixa para neutralizar a grande quantidade do NAPQI, levando a um quadro de intoxicação, com lesão hepática e possivelmente, óbito. Nestes casos, a saída para quadros de envenenamento por paracetamol é o uso de N-acetil-cisteína (NAC) (GOODMAN & GILMAN, 2009).

2.5 PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO DE MEDICAMENTOS

Os medicamentos exercem um papel central nas práticas de saúde na sociedade contemporânea, de tal forma que a maioria das intervenções terapêuticas envolve a utilização de pelo menos um medicamento. Em consequência, pode-se afirmar que os medicamentos estão presentes em todos os domicílios, já que os tratamentos, de forma geral, não se esgotam nos cenários hospitalar, ambulatorial ou no consultório médico. Em função disso surgem os problemas de saúde relacionados a medicamentos, que são entendidos como resultados clínicos negativos e produzidos por diversas causas. A automedicação é uma das principais causas de PRM (Problemas Relacionados a Medicamentos) podendo levar a outros problemas como reações adversas graves e à intoxicação (ANDREAZZA DALL'AGNOL, 2003).

Entre os medicamentos, certamente, os analgésicos constituem um dos grupos de uso mais amplo e um dos mais procurados, por serem utilizados para o alívio da dor, facilmente acessíveis para a aquisição e, parte deles, de venda livre. Destaca-se a sua disponibilidade fora de estabelecimentos farmacêuticos, como bares, armazéns e mercearias (SCHENKEL *et al.*, 1988), contrariando disposições legais. Existe ainda a sistemática indução ao uso, pelas propagandas nos veículos de comunicação de massa, especialmente rádio e televisão (HEINEK *et al.*, 1998).

Uma revisão sistemática sobre os atendimentos de emergência relacionados ao uso de medicamentos considerou dados de oito ensaios retrospectivos e quatro prospectivos. Os resultados indicaram que 28% de todos os atendimentos de emergência estão relacionados aos medicamentos. Destes atendimentos, 70% diziam respeito a situações evitáveis e 24% deles resultaram em internação hospitalar (PATEL, ZED, 2002).

No Brasil, os medicamentos são os principais agentes capazes de causar intoxicação. Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) os apontam como os principais agentes de intoxicações em seres humanos, com 28,5% dos casos registrados (BORTOLETTO, BOCHNER, 1999).

Além do impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas, deve-se ressaltar a ausência de dados sobre outros eventos decorrentes do uso inadequado de medicamentos, como a ocorrência de reações adversas e inefetividade de tratamentos, eventualmente decorrentes da ausência de conhecimento dos pacientes sobre os medicamentos (TIERLING *et al.*, 2004) aliado a carência de informação dos profissionais de saúde, em sua maioria bulários ou propaganda médica fornecida pela indústria farmacêutica.

No entanto, os riscos associados à terapêutica podem ser minimizados pelo investimento na pesquisa de medicamentos mais seguros no que se refere à potência e toxicidade e na qualificação do conhecimento do profissional da área da saúde o que interfere diretamente na qualidade da prescrição e dispensação de medicamentos. Além disso, é possível considerar o uso apropriado e inteligente dos medicamentos, através da atenção farmacêutica, como tecnologia altamente custo-efetiva, uma vez que pode influenciar, de modo substancial, a utilização do restante do cuidado médico necessário durante o tratamento.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revista de literatura das alterações morfológicas promovidas pelo uso de AINEs, enfatizando os efeitos medicamentosos tanto no uso terapêutico quanto na *overdose* em tecidos e órgãos de pessoas saudáveis ou de pessoas não saudáveis.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demonstrar os aspectos morfológicos normais dos órgãos e tecidos-alvo do estudo.
- Analisar as alterações morfológicas nos tecidos e órgãos promovidas pelos AINEs.
- Comparar a morfologia normal com a morfologia alterada pelo uso de AINEs.

4 METODOLOGIA

Neste trabalho, foram compilados textos de livros e artigos, os quais se referiam a influência do anti-inflamatório na morfologia do órgão/tecido citado. Foi realizada uma revisão bibliográfica com livros e periódicos indexados e catalogados em base de dados bibliográficos: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Bireme (<http://regional.bvsalud.org/php/index.php>) e Portal Capes (<http://periodicos.capes.gov.br>).

A escolha dos AINEs estudados baseou-se na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2012, que são os seguintes: ácido acetilsalicílico (AAS), dipirona e paracetamol. A Rename constitui uma lista de medicamentos, estabelecida pelo Ministério da Saúde com a ajuda de entidades farmacêuticas, com a finalidade de estabelecer um conjunto de medicamentos com comprovada segurança e eficácia, baixo custo, e que são epidemiologicamente utilizados, para distribuição e uso nas unidades do SUS (Sistema Único de Saúde). Outro critério para a escolha destes AINEs foi o fato de estes estarem relacionados com o uso indiscriminado; revisões feitas com o tema “automedicação”, quando relacionada aos anti-inflamatórios, mostraram que estes três medicamentos são bastante usados nesta prática terapêutica irregular.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram todos termos em inglês, as quais se referiam aos medicamentos pesquisados, associadas a termos que descreviam a promoção de alterações morfológicas, ou mesmo reações adversas que estes medicamentos provocavam. Alguns termos utilizados foram: “*acetaminophen histology*”, “*dipyrrone histology*”, “*acetylsalicylic acid histology*”, “*aspirin histology*”, “*NSAID histology*”, “*NSAID injury*”, “*acetaminophen injury*”, “*colateral effects histological NSAID*”, “*acetaminophen toxicity*”, “*bone marrow dipyrrone*”, “*gastric ulcer acetylsalicylic acid*”, “*Reye’s syndrome histology aspirin*”, dentre outras.

A pesquisa voltou seu foco para as alterações morfológicas nos tecidos e órgãos sob uso de AINEs, sendo comparada com a morfologia fisiológica de órgãos não tratados com AINEs. Esta revisão iniciou-se em abril de 2012, e encerrou-se em agosto de 2013, num total de um ano e quatro meses. Os artigos pesquisados não obedeceram uma ordem cronológica de busca, sendo encontrados artigos desde a década de 1970 até os dias atuais.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a OMS, cerca de 500 mil pessoas morrem devido a intoxicações a cada ano. Segundo estatísticas divulgadas anualmente pelo SINITOX, os medicamentos representam a principal classe de agentes causadores de intoxicação humana no Brasil (BITENCOURT *et al.*, 20--).

Todos os tecidos estão sujeitos à ação de agentes internos e externos, podendo provocar mudanças morfológicas e fisiológicas, muitas vezes resultados de um processo de intoxicação. Um destes agentes são os medicamentos que, mesmo em doses terapêuticas, é capaz de alterar aspectos como quantidades de células ou substância fundamental de um tecido, função integrada destas células no tecido, bioquímica celular, e a morfologia celular, tissular e orgânica. A classe dos anti-inflamatórios, de um modo geral, é capaz de promover estas alterações a curto e longo prazos (WETLI, 1998).

Segundo Piotto e colaboradores (2009), é muito fácil para a população obter medicamentos e, apesar disso proporcionar um aumento na expectativa de vida, isto pode provocar um uso indiscriminado, sem orientação adequada, elevando custo da atenção à saúde, provocando RAM. Embora muito discutido, este fenômeno da facilidade de aquisição de medicamentos é preocupante.

Os sintomas mais comuns que resultam no ato de automedicação são infecção respiratória alta, dor de cabeça e dispepsia/má digestão. Os analgésicos e antitérmicos são os medicamentos mais utilizados, sendo a aspirina o princípio ativo mais frequente, seguido da dipirona. Aspectos preocupantes se correlacionam com a prevalência do uso destas substâncias: os sintomas da dengue podem ser confundidos com sintomas gripais, e desta maneira a ingestão de medicamentos compostos por aspirina, que tem ação anticoagulante, pode ser fatal; inúmeros efeitos colaterais têm sido relacionados com o uso indiscriminado da dipirona, tais como anemia hemolítica e aplasia de medula óssea (MUSIAL, DUTRA, BECKER, 2007).

Os diversos achados histopatológicos relatados anteriormente corroboram o fato de que o uso terapêutico ou indevido dos AINEs causam alterações, na grande maioria das vezes, patológicas. A dipirona foi reportada como gatilho para ataques asmáticos em pacientes intolerantes ao uso de anti-inflamatórios, embora a incidência e os riscos estimados sejam desconhecidos. Já a intolerância ao paracetamol é rara, visto que não causa inibição significativa das COX-1 e 2; logo, é um bom substituto aos demais AINEs para pacientes intolerantes à aspirina (BECKER *et al.*, 2003).

A exposição ao AAS e aos AINEs é bem tolerada pela maioria dos indivíduos. Alguns desenvolvem efeitos adversos que incluem reações alérgicas e pseudoalérgicas. Reações cruzadas respiratórias (rinoconjuntival e asma) e reações cruzadas cutâneas (urticária/angioedema) são ligadas ao efeito comum de inibição da ciclo-oxigenase pelo AAS e outros AINEs. As reações alérgicas ocorrem devido a um mecanismo imune; as mais comuns são as reações anafiláticas, urticária, angioedema e *rash* maculopapular. Dentre as reações pseudo-alérgicas, destaca-se a asma induzida por aspirina (BECKER *et al.*, 2003; ROSÁRIO, RIBEIRO, 2000).

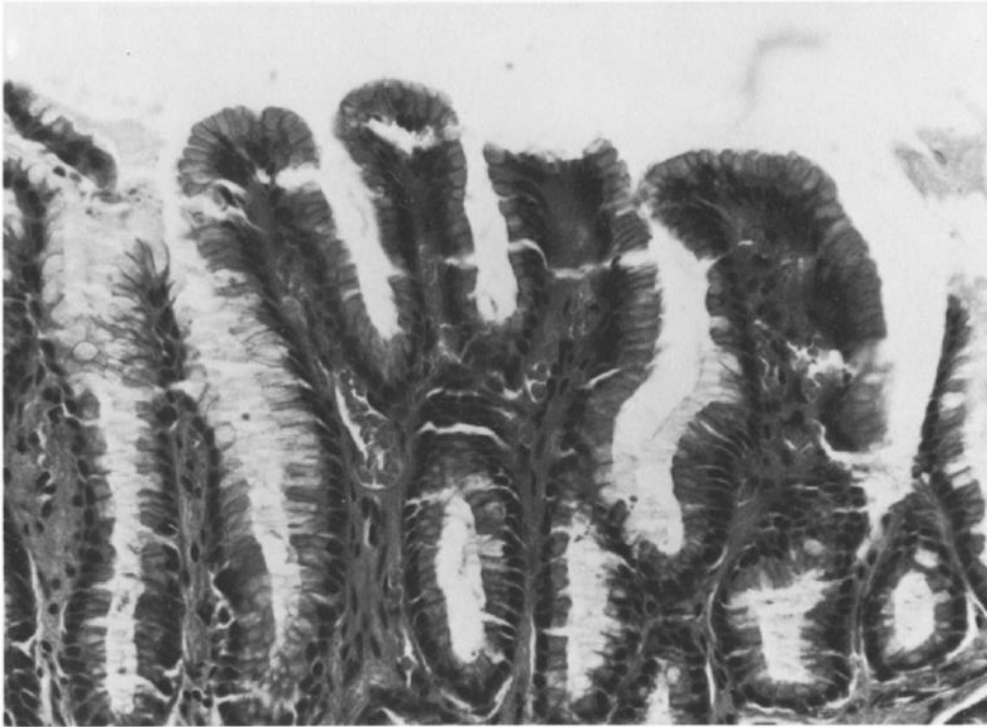
Os dados coletados com a pesquisa bibliográfica estão enumerados abaixo, de acordo com o fármaco escolhido.

5.1 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

As alterações morfológicas devido ao uso de ácido acetilsalicílico apresentam edema pulmonar não-carcinogênico, sangramentos gastrintestinais, alteração nos níveis plaquetários, encefalopatia tóxica e depressão do Sistema Nervoso Central, todos decorrentes de intoxicação moderada a grave; são raros os casos de inflamação e úlcera gastrintestinais, urticária, inchaço, coceira (BULA Aspirina Prevent, Bayer).

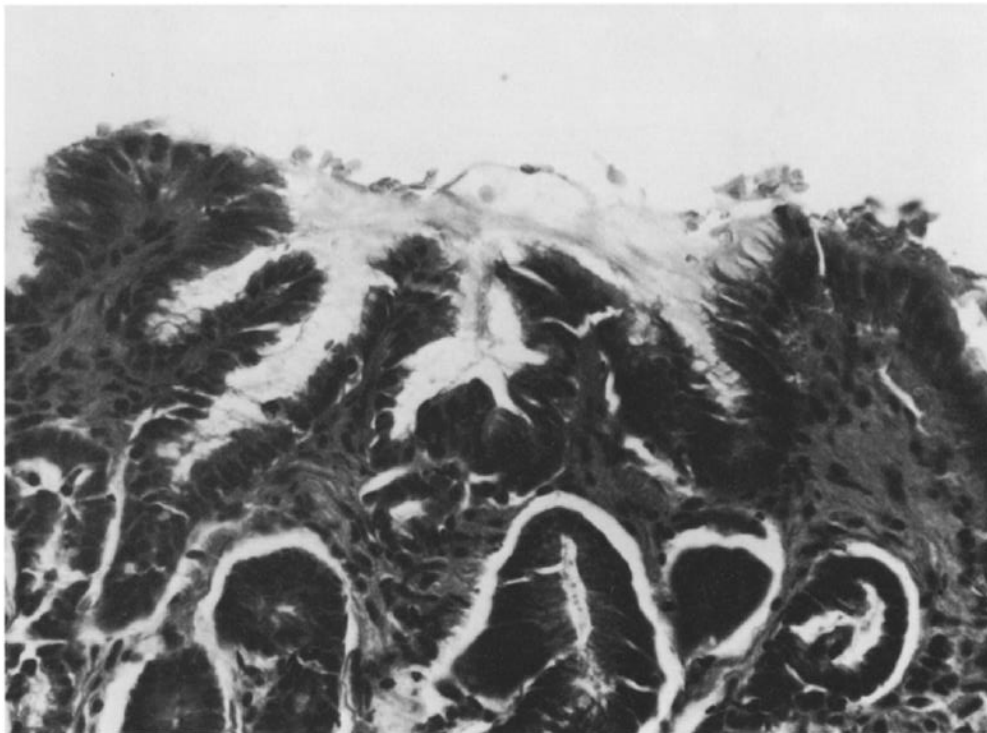
Cohen e MacDonald (1982) realizaram um trabalho, onde relataram os mecanismos que levam a aspirina a provocar ulcerações gastroduodenais; estes mecanismos envolvem a inibição das enzimas COX, interligada diretamente com a diminuição de prostaglandinas. Eles realizaram o estudo em pessoas saudáveis, as quais consumiram quatro doses diárias de aspirina, durante cinco dias e, após biópsia por via endoscópica, compararam a histologia de uma mucosa gástrica de pessoa sem uso de aspirina (Lâmina 13) com a histologia da mucosa gástrica de pessoa com uso de aspirina (Lâmina 14), onde foi observado a perda irregular do muco a partir das células do epitélio gástrico, além da variação em tamanho e forma nuclear, um aumento nas mitoses, ocorrendo deformação das fossetas gástricas. Realizaram, também, endoscopia nas pessoas em estudo, e observaram que a mucosa apresentava eritema ou edema detectados, mas não havia hemorragias ou erosões.

Lâmina 13: Morfologia fisiológica da mucosa gástrica (corada em H&E).



Fonte: COHEN, MACDONALD, 1982.

Lâmina 14: Morfologia da mucosa gástrica alterada, devido ao uso de aspirina (corada em H&E).

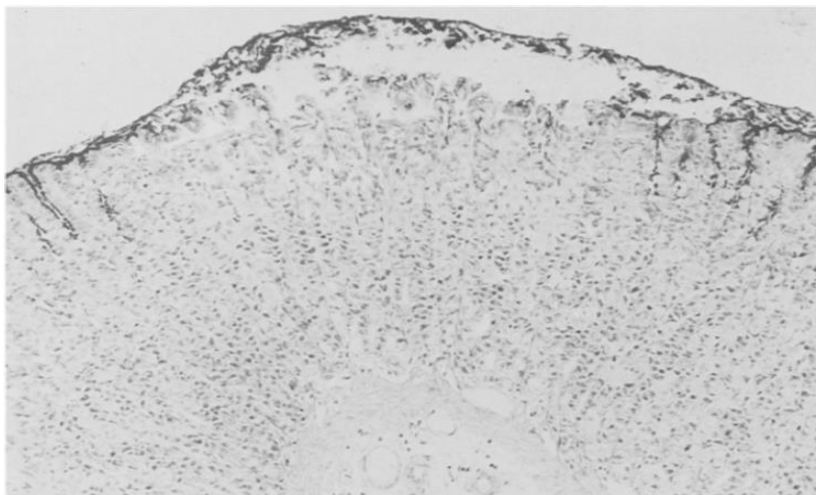


Fonte: COHEN, MACDONALD, 1982.

Yeomans, St. John e De Boer (1973) realizaram um estudo sobre a regeneração do epitélio gástrico, após lesão induzida pelo uso de aspirina. Este estudo foi realizado com 48 ratos que receberam uma única dose de 120 mg/kg de aspirina, além de 35 ratos que receberam doses diárias de 120mg/kg de aspirina, durante 14 dias, e o grupo controle, que recebeu metilcelulose. Após 30 minutos da administração da aspirina nos ratos tratados (Lâminas 15 e 16), observou-se que houve dano à superfície mucosa, com descamação das células do epitélio em muitas áreas, e degeneração citoplasmática e nuclear em outras áreas. Estas alterações ocorreram, principalmente, nas cristas das rugas do estômago. Autorradiografias mostraram que a maioria das lesões não se estendeu para as regiões do istmo e colo das glândulas gástricas; em poucas áreas, a lesão atingiu a base da glândula. Duas horas após a administração da aspirina (Lâmina 17), as erosões acarretadas à mucosa foram mais profundas, e já atingiam as depressões entre as rugas gástricas. O dano, neste momento, foi menos extensivo, e alguns lugares antes lesionados foram parcial ou completamente re-epitelizados.

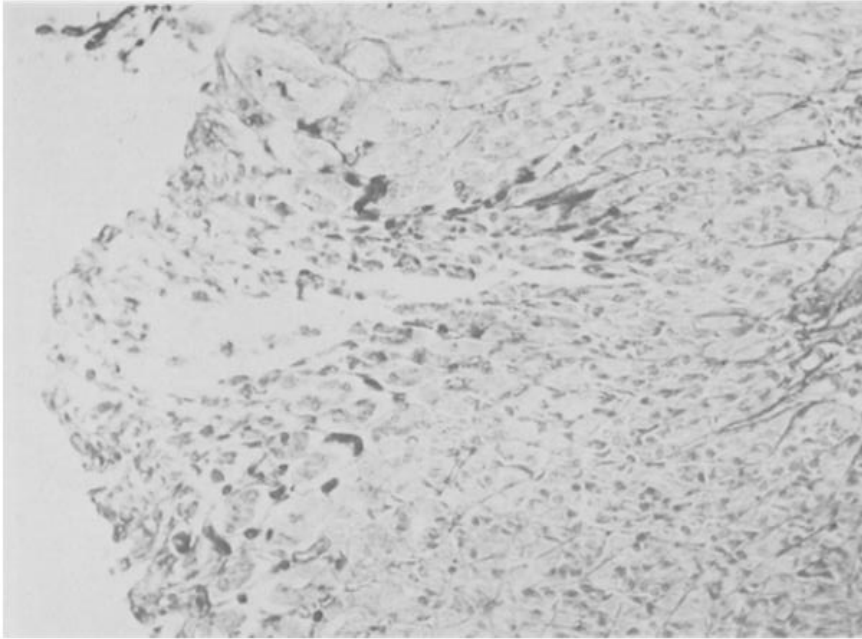
Segundo Junqueira e Carneiro (2008), todo o epitélio gastrintestinal sofre processo de descamação constante. A reposição também é feita constantemente, por meio de células-tronco presentes na mucosa digestória; na mucosa gástrica, existem células-tronco no istmo e no colo das glândulas gástricas. A partir do comportamento proliferativo do estômago, estas células migram para a zona de diferenciação, onde sofrem maturação estrutural enzimática, promovendo uma população celular funcional. A regeneração nas fossetas ocorre de quatro a sete dias; à medida que se adentra na glândula, o tempo de regeneração é de semanas.

Lâmina 15: Erosão aguda na superfície da mucosa gástrica, 30 minutos após uma única dose de aspirina (corada com azul de Alcian/ácido periódico de Schiff (PAS)/hematoxilina).



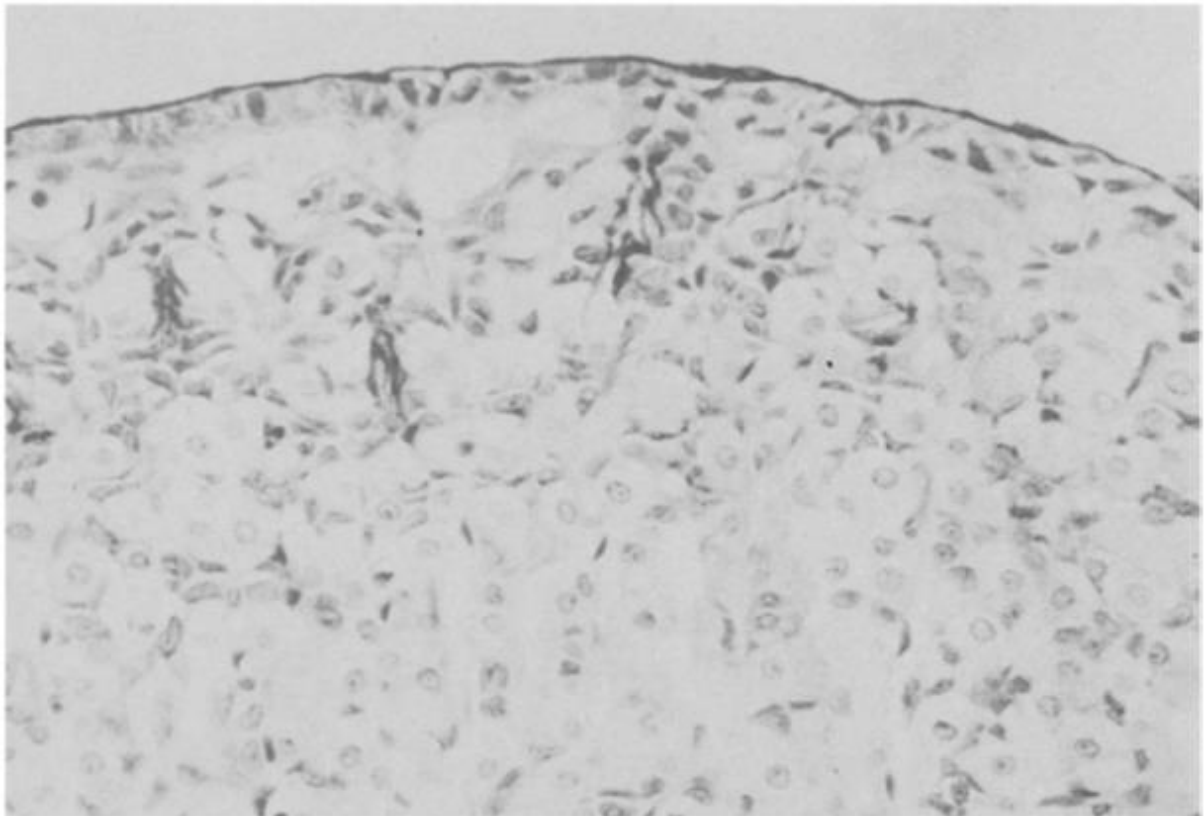
Fonte: YEOMANS, ST. JOHN, DE BOER, 1973.

Lâmina 16: Erosão aguda na base da mucosa gástrica, 30 minutos após uma única dose de aspirina (corada com azul de Alcian/ácido periódico de Schiff (PAS)/hematoxilina).



Fonte: YEOMANS, ST. JOHN, DE BOER, 1973.

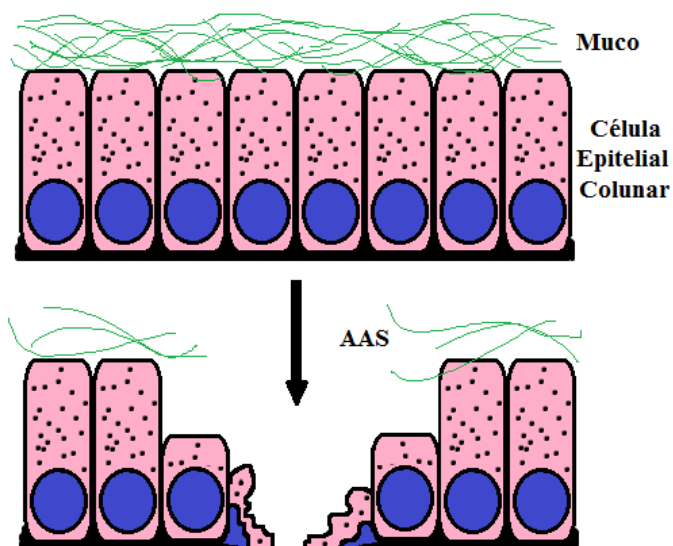
Lâmina 17: Erosão aguda no ápice da mucosa gástrica, duas horas após a dose de aspirina (corada com azul de Alcian/ácido periódico de Schiff (PAS)/hematoxilina).



Fonte: YEOMANS, ST. JOHN, DE BOER, 1973.

As alterações bioquímicas, fisiológicas e morfológicas de células, tecidos e órgãos são notadas quando algum efector (uma condição, um agente físico, químico ou biológico) age na estrutura, alterando fisiológica ou patologicamente, num curto ou amplo espectro, a curto ou longo prazo. Órgãos como o estômago são afetados por estes efetores. Um dos mais consequentes efetores neste órgão é o ácido acetilsalicílico, capaz de promover a gênese de úlceras. Rainsford (1975) descreveu a patologia da úlcera induzida pela aspirina, estudando seus efeitos em homens e animais. A aspirina é responsável pela diminuição da atividade da COX e, em relação aos demais AINEs, liga-se irreversivelmente à esta enzima; sua ação, no estômago, promove a redução da produção de prostaglandina do tipo E. A prostaglandina inibe a produção de ácido gástrico, como também aumenta a produção de muco (RAINSFORD, 1975; GOODMAN & GILMAN, 2009). A diminuição da produção de prostaglandina promove a diminuição da produção de muco pelas células epiteliais, e aumento da produção de ácido clorídrico pelas células parietais, predispondo a mucosa à ação do ácido, sem a proteção do muco, que resulta na lesão mucosa (Figura 11).

Figura 11: Destruição do epitélio provocada pelo AAS.



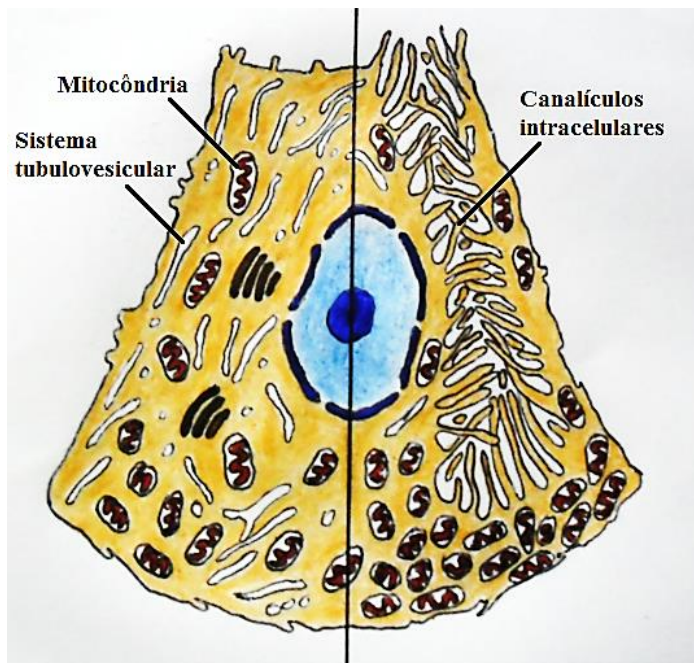
Fonte: GONÇALVES PEREIRA, 2013.

A úlcera gastrointestinal é um quadro de desordem anatômica e fisiológica/bioquímica, que inclui um grupo de doenças caracterizadas pela perda parcial ou total da superfície mucosa do estômago ou do duodeno, ou de ambos (KIERSZEMBAUN, TRES, 2012). É um quadro que chama a atenção quando relacionado aos AINEs, principalmente à aspirina.

As células colunares do epitélio gástrico são destruídas, como observado nos trabalhos de Cohen e MacDonald (1982) e de Yeomans, St. John e De Boer (1973), ou se tornam mais cúbicas (bem observadas no processo de re-epitelização), além do fato de a camada de muco ser destruída.

As células parietais (Figura 12), responsáveis pela produção do ácido gástrico, não apresentam alterações morfológicas à microscopia de luz com a utilização de colorações usuais; apenas na microscopia eletrônica, ou com técnicas especiais, é que é possível visualizar a alteração que o AAS promove nesta célula. Ferri, Liquori e Scillitani (1999) realizaram um estudo com amostras de estômago de uma espécie de lagarto (*Chalcides chalcides*), onde utilizou técnicas histoquímicas para analisar as mais diferentes células da mucosa gástrica.

Figura 12: Célula parietal em repouso (à esquerda) e ativada (à direita).



Fonte: GONÇALVES, PEREIRA, 2013.

Segundo Collares-Buzato e Arana (2005), a célula parietal não possui organelas sintetizadoras de proteínas proeminentes, porém há uma abundância de mitocôndrias e canalículos intracelulares. Em repouso, os canalículos são relativamente pequenos e os microvilos são curtos e esparsos; quando a célula é estimulada e passa a produzir o ácido, os canalículos se tornam profundos e os microvilos, aumentados em número e comprimento, o que aumenta a superfície secretora. Como o AAS não age como inibidor da produção do ácido gástrico, a célula se torna conseqüentemente ativa.

Uma das reações mais conhecidas relacionadas ao uso de ácido acetilsalicílico em crianças é a Síndrome de Reye. Esta síndrome não possui etiologia conhecida, e é caracterizada por uma encefalopatia aguda e por disfunção hepática após uma doença viral prodrômica (STARKO, MULLICK, 1983).

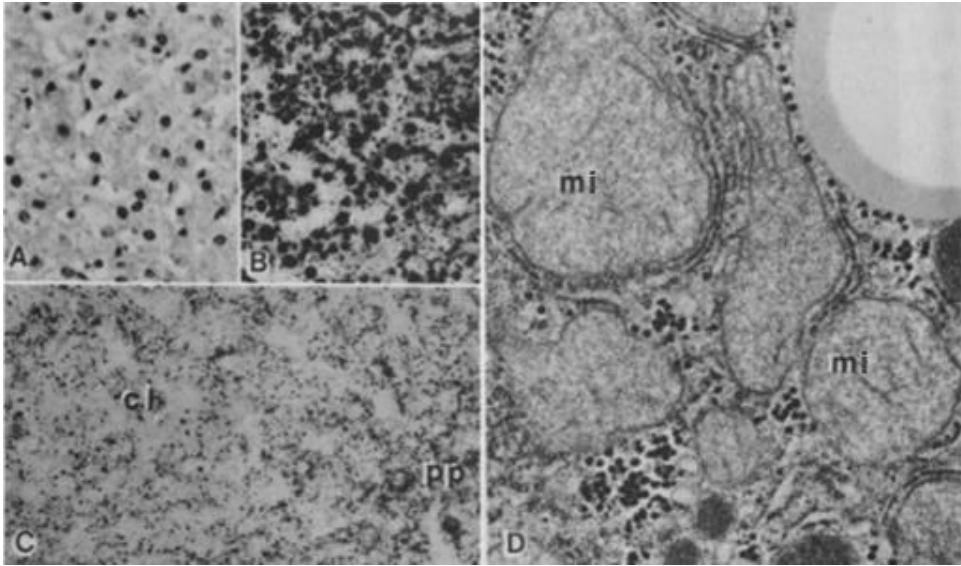
Muitos trabalhos (STARKO, MULLICK, 1983; RENNEBOHM *et al.*, 1985; HANSEN *et al.*, 1985) demonstram a histologia do fígado sob intoxicação com salicilato associada à Síndrome de Reye, a partir de estudos de casos de crianças que desenvolveram a síndrome.

A Lâmina 18A mostra hepatócitos inchados (A: H&E, aumento de 250x), devido ao acúmulo de gordura no citoplasma, confirmado pela Lâmina 18B (B: coloração de Sudan B, aumento de 250x). A Lâmina 18C demonstra a depleção do ácido succínico desidrogenase (SADH) centrolobular em todas as análises (C: SADH histoquímica, aumento de 250x); a SADH é uma enzima mitocondrial responsável pela regeneração do ATP no ciclo do Ácido Cítrico. A depleção desta enzima mitocondrial é confirmada com as severas alterações das mitocôndrias, mostradas na eletromicrografia (Lâmina 18D, aumento de 24000x).

Na Lâmina 19A, observam-se microvesículas intracitoplasmáticas (infiltrado de gorduras), em todo o fígado. A Lâmina 19B, pelo seu método de coloração, vem a confirmar a esteatose no tecido hepático, com acentuação na periferia lobular. Neste trabalho de Starko e Mullick (1983), processos inflamatórios e degeneração tecidual foram achados pouco encontrados. A Lâmina 20 mostra leve processo de vacuolização citoplasmática, com formação de microvesículas de gordura no interior do hepatócito, sem que ocorra deslocamento nuclear.

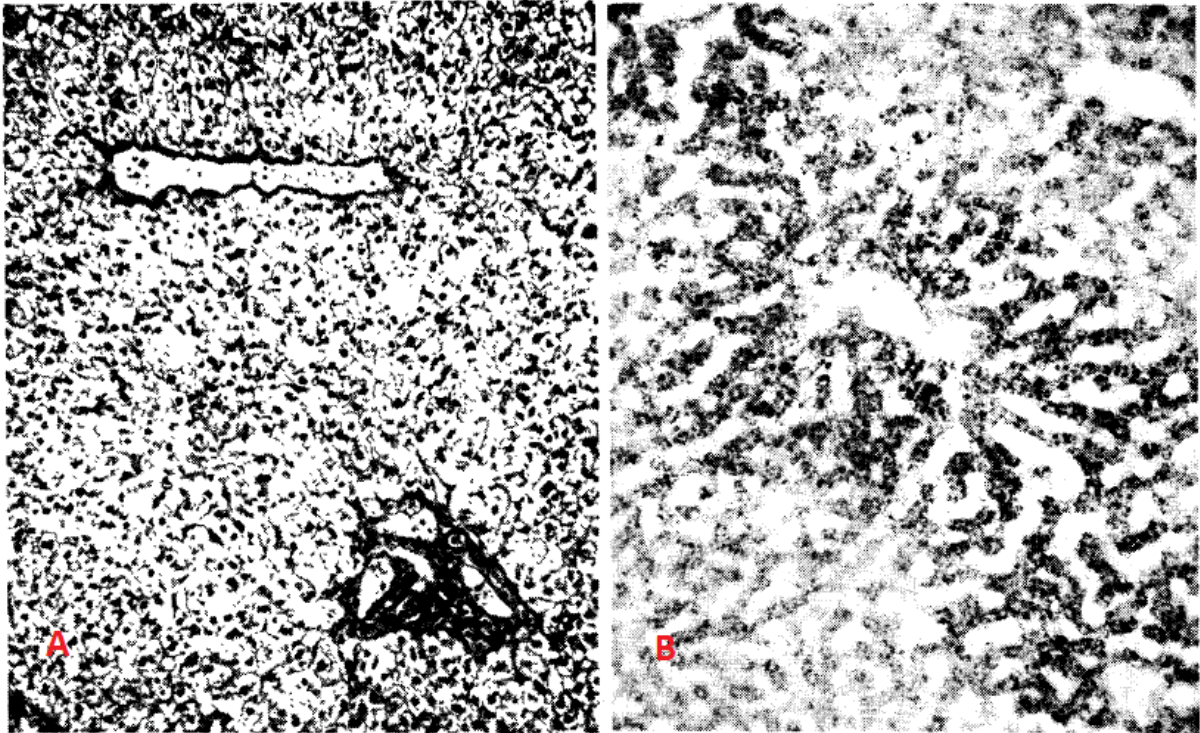
As Lâmina 21 e 22 apenas vêm a confirmar a morfologia dos hepatócitos frente à Síndrome de Reye. São achados de uma criança que faleceu desta síndrome. A Figura 13 mostra a anatomia do fígado desta criança: ele se apresenta com porções esbranquiçadas, devido ao acúmulo de gordura nos hepatócitos (PUBLIC HEALTH IMAGE LIBRARY, 2013).

Lâmina 18: Típica biópsia hepática característica de Síndrome de Reye em criança com envolvimento neurológico de grau I durante terapia com aspirina para tratamento da artrite reumatoide. Siglas: cl: centrolobular; pp: periportal; mi: mitocôndria.



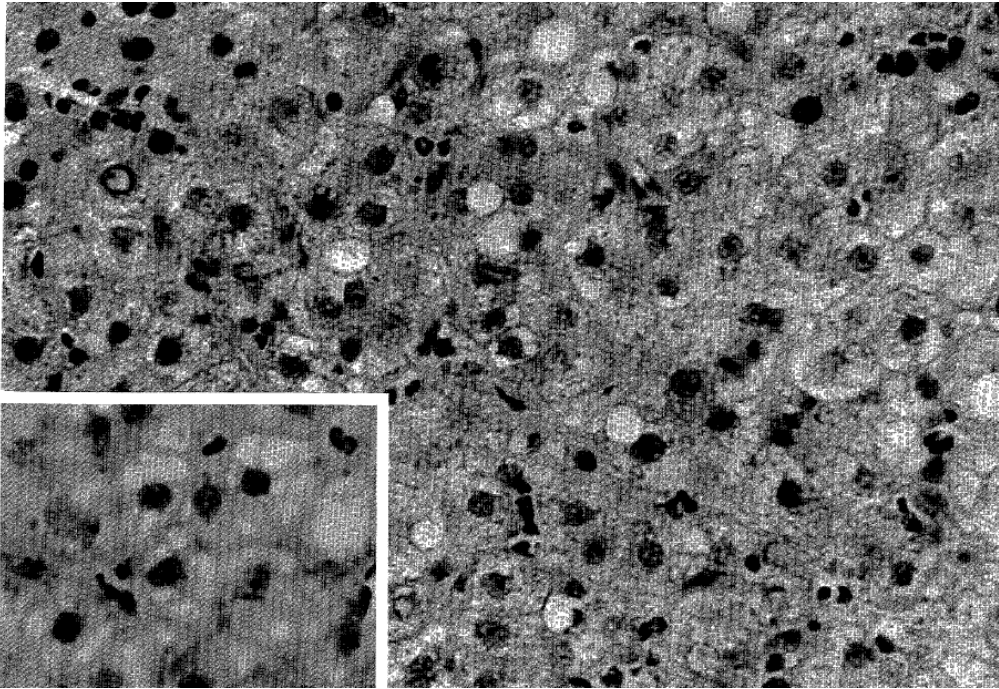
Fonte: RENNEBOHM *et al.*, 1985.

Lâmina 19: Secção de fígado de criança diagnosticada com Síndrome de Reye (A: H&E, objetiva de 160x; B: coloração Oil red O, objetiva de 160x).



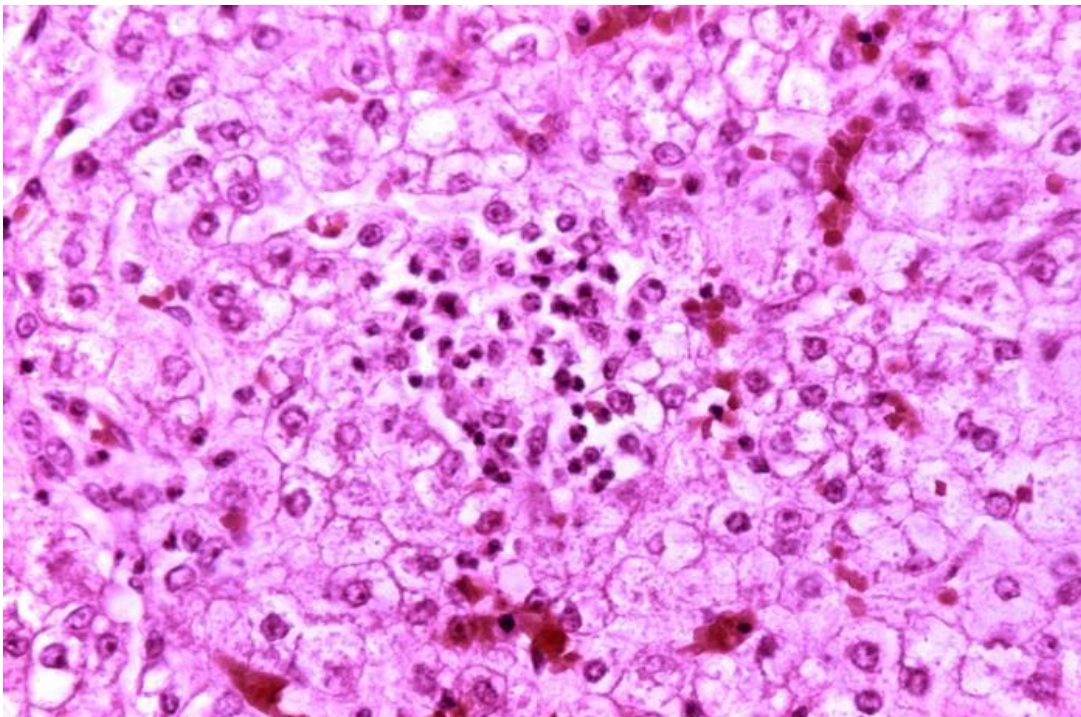
Fonte: STARKO, MULLICK, 1983.

Lâmina 20: Biópsia percutânea hepática de uma garota de 14 anos de idade, com diagnóstico de Síndrome de Reye. Coloração: H&E. Imagem maior fotografada a partir da objetiva de 100x; foto menor fotografada a partir da objetiva de 160x.



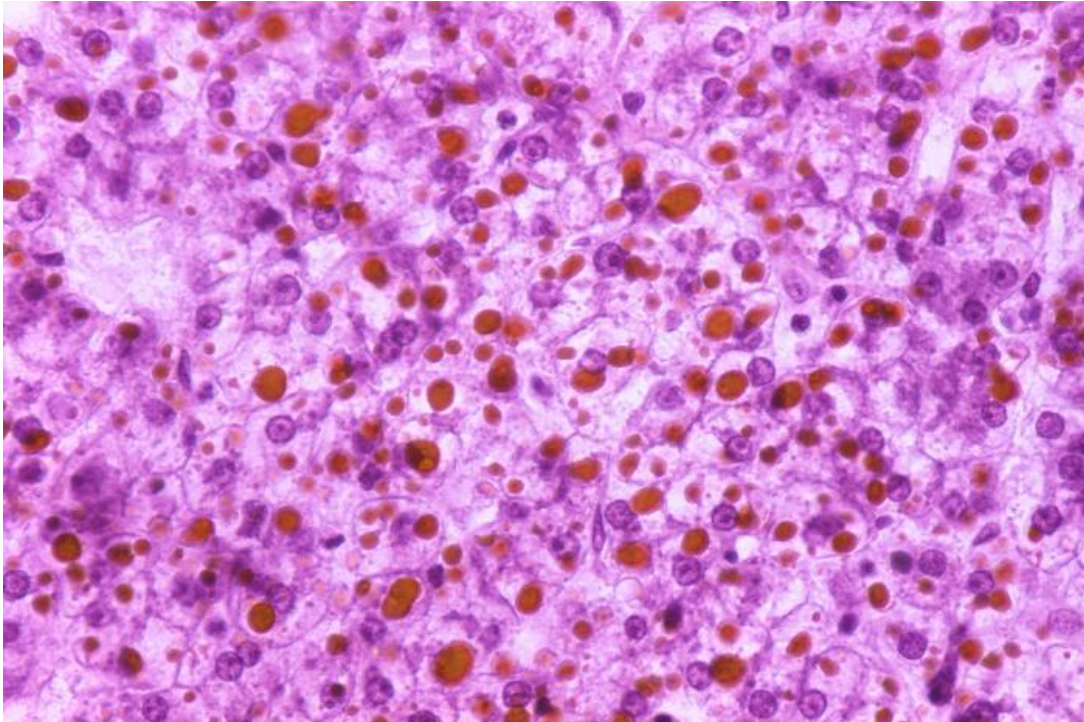
Fonte: HANSEN *et al.*, 1985.

Lâmina 21: Histopatologia da Síndrome de Reye – fígado.



Fonte: Public Health Image Library (Disponível em: < <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=67>>. Acesso em 08 ago. 2013).

Lâmina 22: Histopatologia da Síndrome de Reye – fígado (coloração: oil red O).



Fonte: Public Health Image Library (Disponível em: < <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=68>>. Acesso em 08 ago. 2013).

Figura 13: Anatomia patológica da Síndrome de Reye – fígado.



Fonte: Public Health Image Library (Disponível em: < <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=66>>. Acesso em 08 ago. 2013).

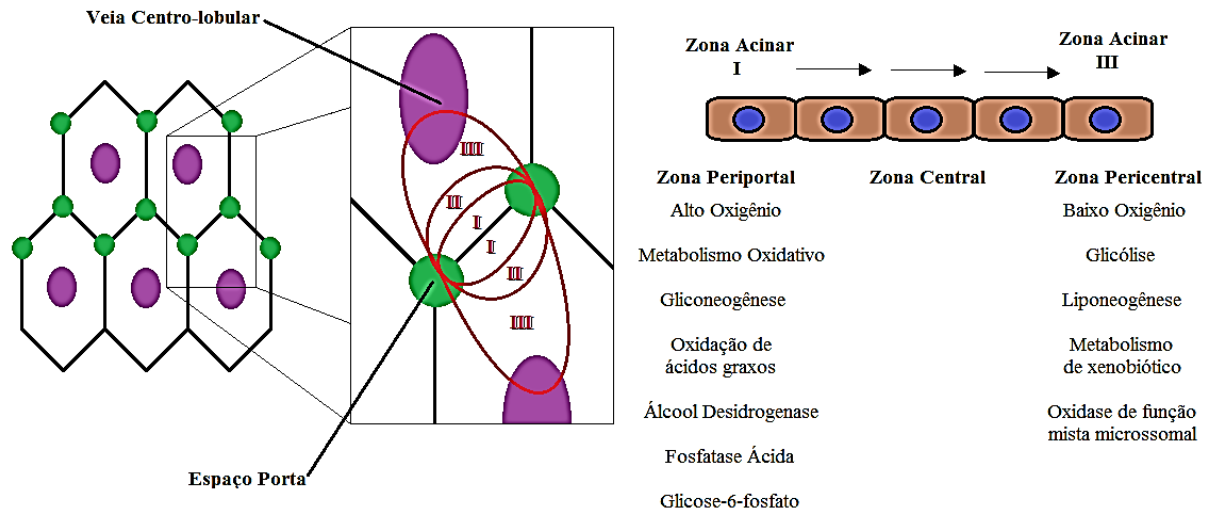
As alterações morfológicas no fígado foram relatadas tanto para o ácido acetilsalicílico quanto para o paracetamol. A hepatotoxicidade causada pelo AAS pode relacionar-se ou não com a Síndrome de Reye, como visto nos trabalhos de Ulshen e colaboradores (1978) e de Seaman, Ishak e Plotz (1974).

A hepatotoxicidade por salicilato é caracterizada por lesão hepatocelular aguda variável, incluindo infiltração mononuclear nas tríades portais, necrose focal e inchaço dos hepatócitos (RENNEBOHM *et al.*, 1985).

Na Síndrome de Reye, como visto no trabalho de Rennebohm e colaboradores (1985), ocorre depleção do SADH. A análise celular eletromicroscópica na Síndrome de Reye apresenta resultados característicos como acúmulo de lipídeos, redução do glicogênio, aumento dos peroxissomos e aumento pleiomórfico das mitocôndrias. O acúmulo de lipídeos ocorre em decorrência de uma série de anormalidades metabólicas promovidas pela deficiência de enzimas relacionadas ao metabolismo energético. As vias da gliconeogênese, ciclo do ácido cítrico, β -oxidação, cadeia transportadora de elétrons e ciclo da ureia apresentam-se suprimidas. Uma vez que, o complexo da piruvato desidrogenase e o ciclo de Krebs apresentam atividades reduzidas, a glicose não pode ser completamente oxidada sendo, portanto, desviada para a via fermentativa para formação de lactato. Os estoques de glicose na forma de glicogênio são exauridos. A hipoglicemia resultante estimula a produção e liberação do hormônio glucagon que favorece a lipólise, a β -oxidação e a formação de corpos cetônicos. A deficiência do transporte via carnitina, das enzimas da β -oxidação e da HMG-CoA liase impedem a completa oxidação dos ácidos graxos, promovendo o acúmulo destes na corrente sanguínea e a formação de depósitos lipídicos no interior do hepatócito, provocando uma degeneração que torna a célula parecida com um balão (HEUBI *et al.*, 1987).

Riepe e colaboradores (1997) estudaram a relação entre o uso do AAS e o retardo da diminuição dos níveis de ATP na hipóxia química. Este retardo se deve as inibições da fosforilação oxidativa e da enzima SADH, o que explica a relação da diminuição da SADH na Síndrome de Reye. Rennebohm e colaboradores (1985) notaram a diminuição da SADH na região centrolobular do lóbulo hepático, em detrimento da região portal, onde esta enzima se mantém normal. Takija e Borojevic (2005) reuniram trabalhos sobre hepatócitos e, notaram que na região centrolobular ocorrem processos de liponeogênese e glicólise (Figura 14). Corroborando com o trabalho de Rennebohm, a SADH se mantém normal ao longo da placa de hepatócito, porém encontra-se inibida, pois as alterações metabólicas e morfológicas no hepatócito são visíveis.

Figura 15: Zonas acinares do lóbulo hepático.



Fonte: GONÇALVES PEREIRA, 2013.

Starko e Mullick (1983) também estudaram a morfologia do encéfalo na intoxicação por aspirina na Síndrome de Reye, num estudo *post morte* em crianças que desenvolveram a síndrome, partindo exclusivamente da revisão dos prontuários. Segundo seu trabalho, o tecido cerebral se encontra edemaciado, com estreitamento dos sulcos e achatamento dos giros. Inflamação cerebral ou meníngea não foram relatadas.

Nas encefalopatias evidenciadas na síndrome de Reye, observam-se inchaço do cérebro com inchaço dos astrócitos e oligodendrócitos, sem evidências de formação de hérnia ou inflamação cerebral ou meníngea; o edema não-inflamatório sem hemorragia também é um achado importante (STARKO, MULLICK, 1983). Mizuguchi e colaboradores (1995) realizaram um estudo com realização de necropsias sobre encefalopatias de diversas causas em crianças; a Figura 15 apresenta um cérebro edemaciado (15A), semelhante ao evidenciado na Síndrome de Reye, com giros confinados (15B) e plasma extravasado no tecido (15C).

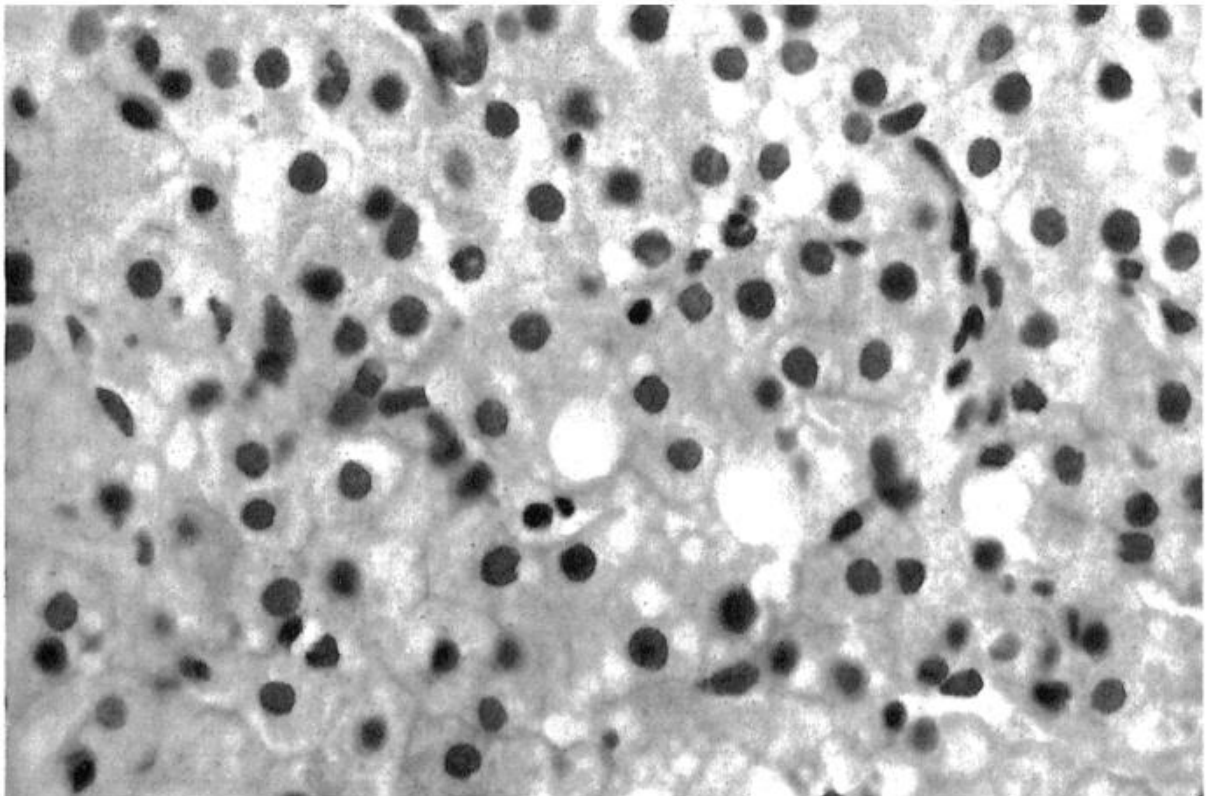
Figura 15: Necropsia realizada num paciente macho de um ano e nove meses de idade (B: coloração Luxol Fast Blue; C: H&E).



Fonte: MIZUGUCHI *et al.*, 1995.

Apesar de a Síndrome de Reye ser associada ao uso de aspirina, ou mesmo por sua intoxicação, nem sempre a hepatotoxicidade e a encefalopatia associadas ao uso de aspirina é diagnosticada como Síndrome de Reye. Ulshen e colaboradores (1978), avaliaram quadros de hepatotoxicidade e encefalopatia associadas ao uso de aspirina, mas que não eram associadas à Síndrome de Reye. Dados da biópsia (Lâmina 23) revelaram aspecto de balão (degeneração), células de Kupffer hipertrofiadas, e formação pseudo-acinar ao redor dos canalículos dilatados. Não se pode sugerir quadro de Síndrome de Reye pois ocorre proeminência de desordem lobular, e falta aparente de esteatose. Os autores apontam que não é possível dizer, com certeza, que não há esteatose, pois não foram realizadas colorações especializadas para lipídeos nos cortes.

Lâmina 23: Biópsia do fígado de um paciente uma semana após os primeiros sintomas de hepatotoxicidade e encefalopatia induzida por aspirina (H&E, aumento de 700x).

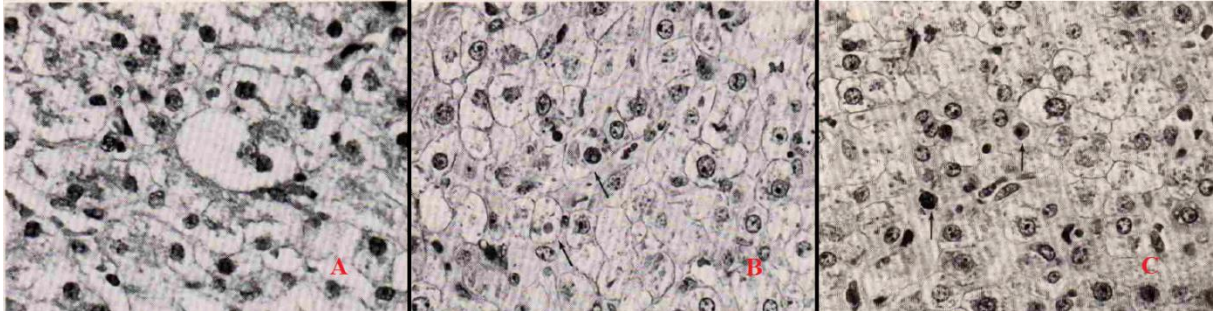


Fonte: ULSHEN *et al.*, 1978.

Seaman, Ishak e Plotz (1974) avaliaram a hepatotoxicidade induzida por aspirina em três mulheres com lúpus eritematoso sistêmico. Neste estudo, algumas pacientes apresentavam a hepatite lúpica. O aspecto de balão (Lâmina 24) é uma característica

preponderante neste tipo de intoxicação por salicilato; porém, muitos achados neste trabalho se misturam com a hepatite lúpica e a hepatite crônica ativa.

Lâmina 24: Biópsias hepáticas de duas mulheres (Caso 1: A; Caso 2: B e C). Coloração: H&E. Aumento: A, 490x; B, 430x; C, 430x.

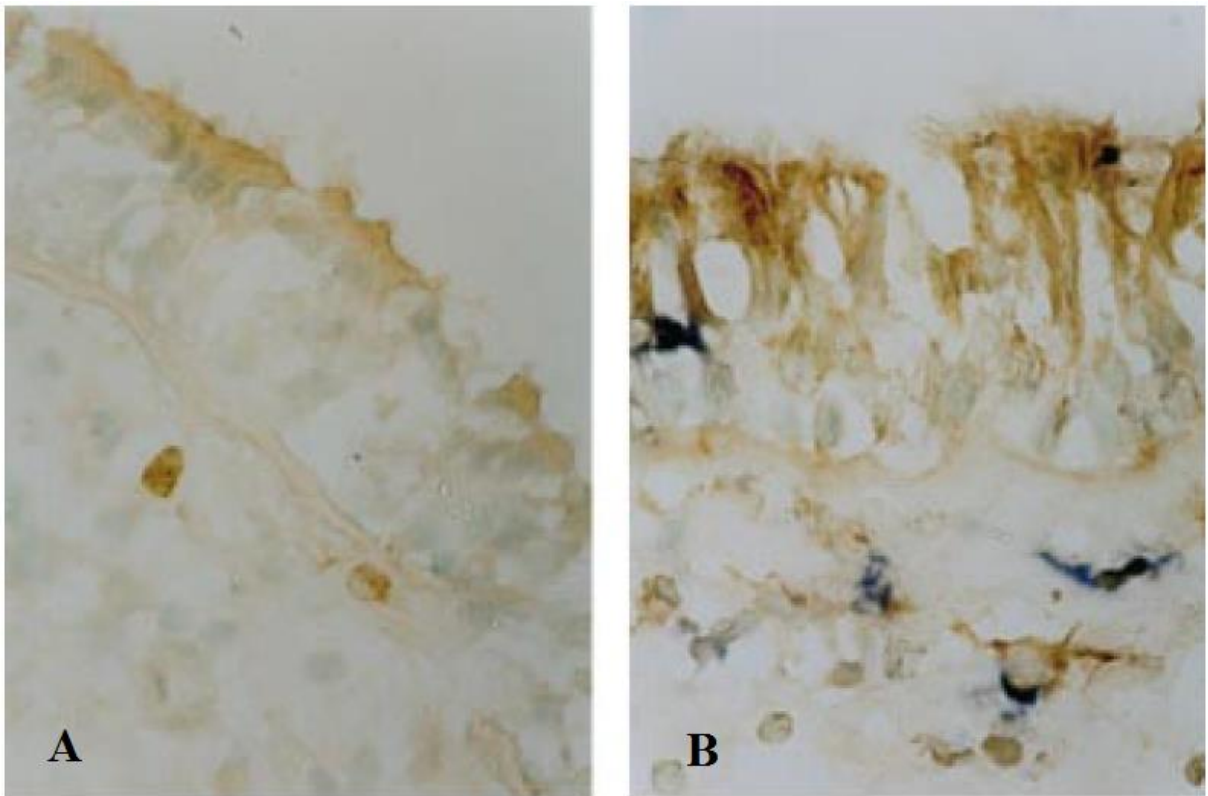


Fonte: SEAMAN, ISHAK, PLOTZ, 1974.

Um outro aspecto relacionado ao AAS, bem como a todos os AINEs, é sua capacidade de promover reações alérgicas, chegando a induzir asma. Trabalhos como os de Cowburn e colaboradores (1998) e Sousa e colaboradores (1997) avaliaram, por imunohistoquímica, a presença de enzimas COX, LOX e seus produtos na mucosa e na submucosa respiratória de asmático induzido por aspirina. Observaram a presença de células inflamatória com a enzima COX-1 (Lâmina 25A) e COX-2 (Lâmina 25B) na submucosa de vias respiratórias.

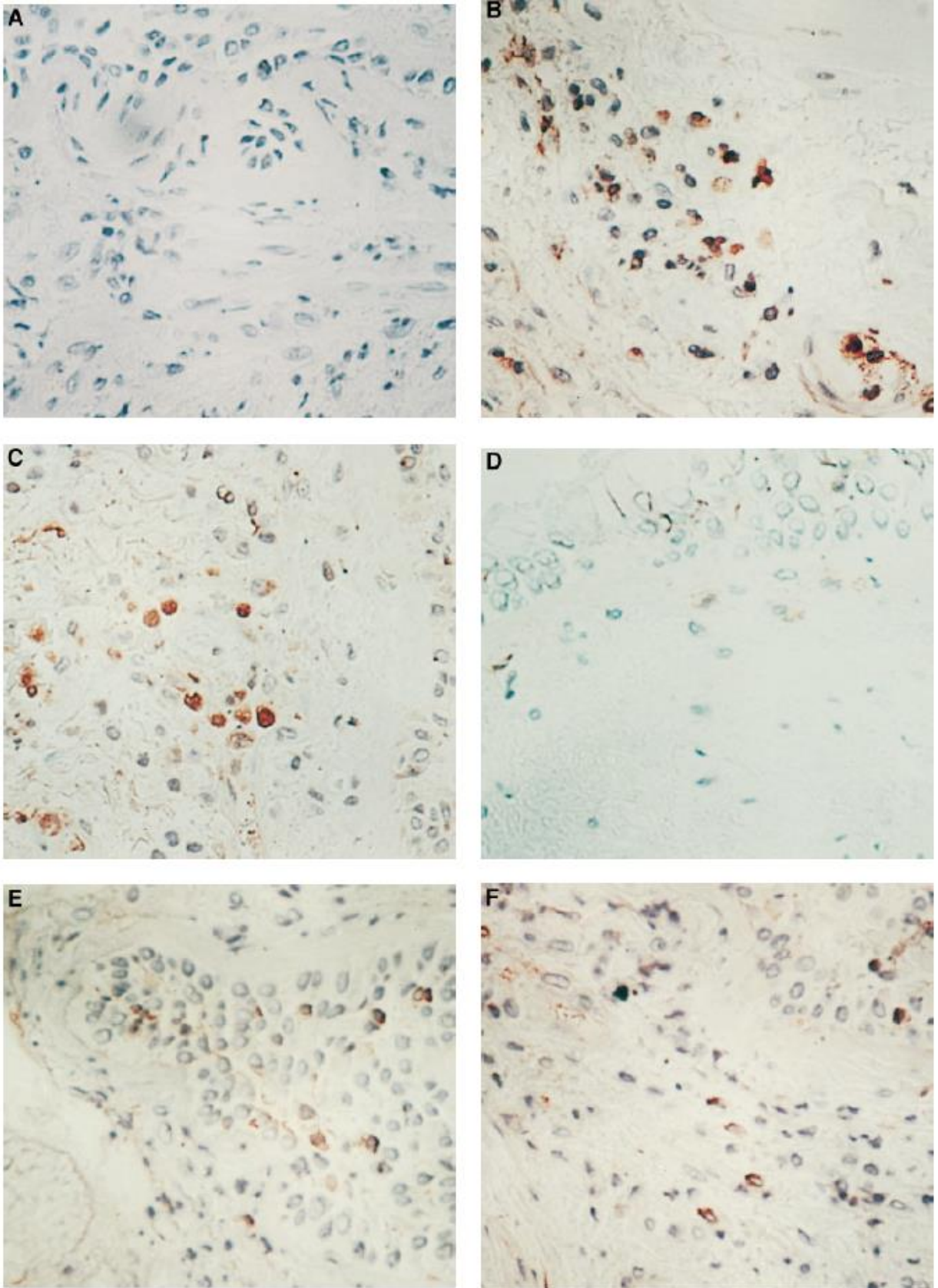
Cowburn e colaboradores (1998) avaliaram a presença de LOX e seus produtos. Observaram, na Lâmina 26, por meio de imunohistoquímica, a presença da 5-lipo-oxigenase (Lâmina 26B), da proteína ativadora da 5-lipo-oxigenase (Lâmina 26C), do produto LTA_4 (Lâmina 26D), além de avaliar a presença da COX-1 e COX-2 (Lâminas 26E e 26F, respectivamente); 26A é o branco da técnica de imunohistoquímica. Ainda avaliou-se a presença de LTC_4 em pacientes com asma induzida por aspirina (Lâmina 27A), com tolerância à aspirina nos casos de asma (Lâmina 27B), e em uma pessoa sadia (Lâmina 27C). A Lâmina 27D funciona como um controle de um paciente com asma induzida por aspirina. Os resultados positivos apresentam-se na cor vermelha, contra a cor azul da coloração de fundo de hematoxilina de Mayer. Observou-se que, ao analisar-se o número de células marcadas para COX e enzima LOX e seus produtos em pacientes com Asma Induzida por Aspirina (AIA), com asma tolerante à aspirina e pessoas normais, não havia diferenças significativas. Porém, foi significativo o aumento da expressão de Cys-LT (*Cysteinyl Leukotriene Receptor*) em pacientes com AIA.

Lâmina 25: Vias aéreas asmáticas coradas por imunohistoquímica.



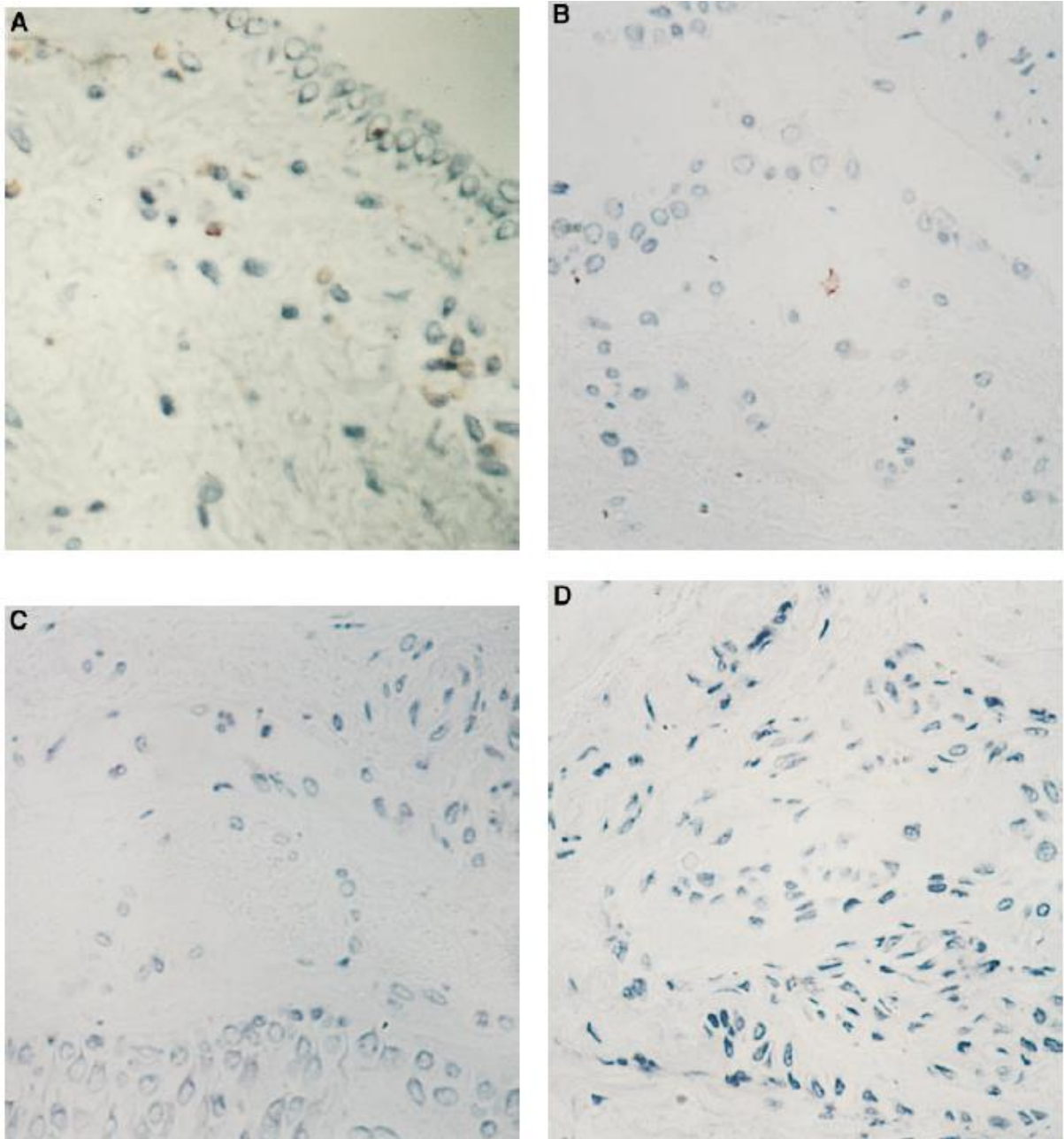
Fonte: SOUSA *et al.*, 1997.

Lâmina 26: Imunohistoquímica das vias aéreas, para a detecção de leucotrienos e enzimas COX e LOX. Aumento: 400x.



Fonte: COWBURN *et al.*, 1998.

Lâmina 27: Imunohistoquímica das vias aéreas, para a detecção de LTC₄. Aumento: 400x.

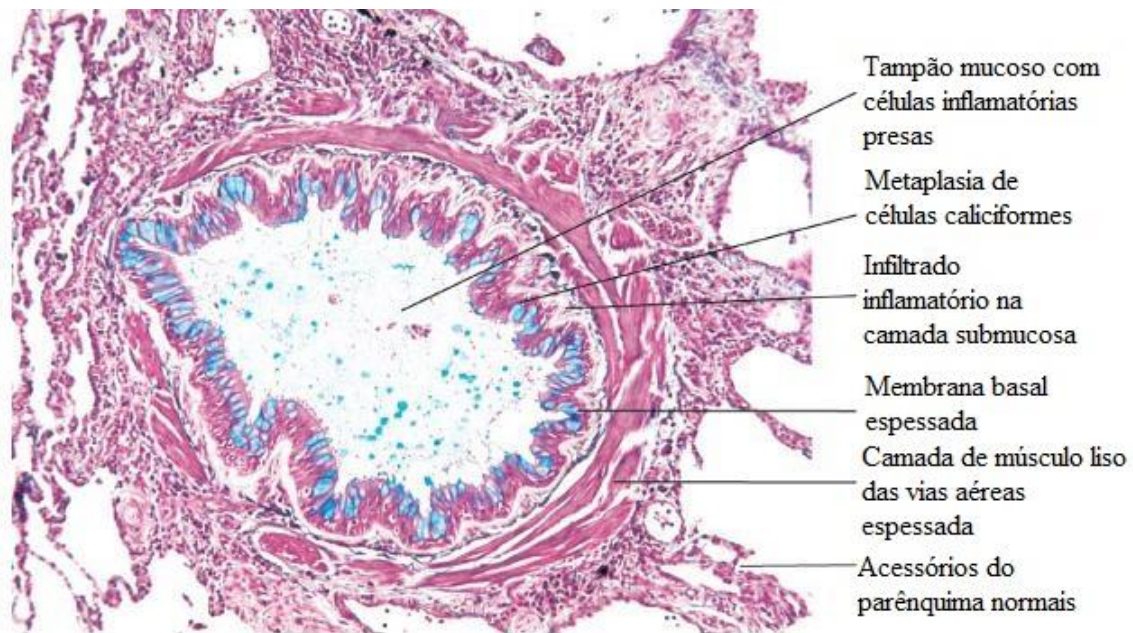


Fonte: COWBURN *et al.*, 1998.

Um estudo foi realizado com 12 pacientes por English e colaboradores (1987), para avaliar a AIA através de aspectos histopatológicos e imunológicos. Ao avaliarem mais de 300 secções histológicas, observaram que o tecido dos pólipos e sinus estava mais espessado que o normal; a membrana basal encontrava-se mais espessa e com coloração eosinofílica, devido a presença de um material parecido com o colágeno. O epitélio respiratório encontrava-se hipertrofiado e espessado, com aumento no número de células calciformes, metaplasia

superficial e cílios ausentes em algumas regiões. A submucosa estava edemaciada e continha linfócitos, eosinófilos e leucócitos polimorfonucleares, com raros mastócitos, e três pacientes apresentavam macrófagos com citoplasma vacuolizado (com partículas de origem desconhecida). Presença de glândulas mucosas, espaços císticos e pequenas arteríolas com parede espessada por um depósito parecido com colágeno e linfócitos perivasculares (Lâmina 28).

Lâmina 28: Aspecto histológico de um bronquíolo asmático.



Fonte: Archive for the 'Pathology' Category (Disponível em:

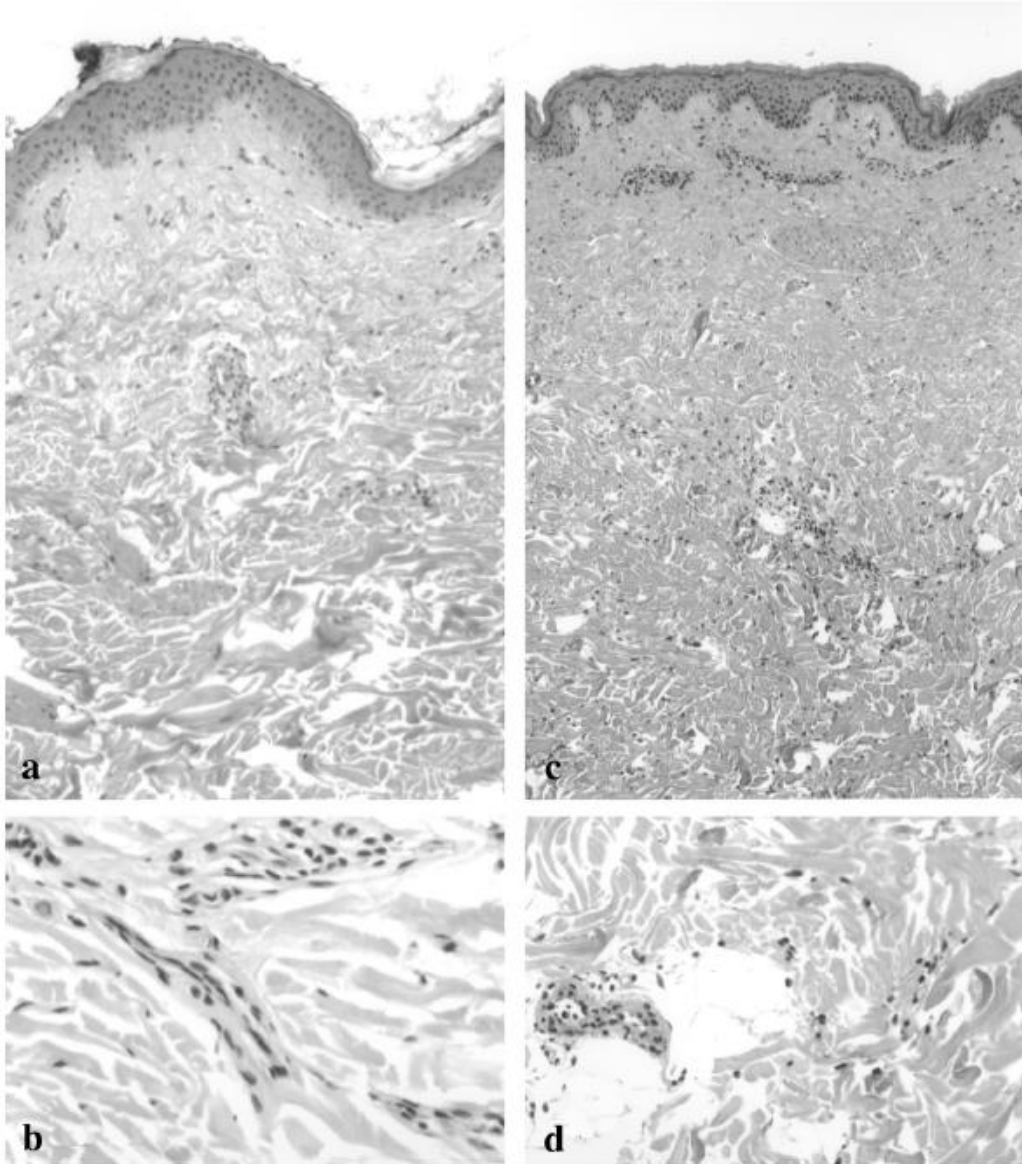
<<http://littledoctors.files.wordpress.com/2011/01/3.jpg>>. Acesso em 13 ago. 2013).

A urticária é outro aspecto do processo alérgico recorrente pelo uso de AINEs, principalmente pela aspirina. Zembowicz e colaboradores (2004) realizaram um estudo histológico sobre reações cutâneas frente ao uso da aspirina em pacientes com urticária idiopática crônica.

A Lâmina 29 apresenta aspectos da reação de urticária inicial, com leve edema dérmico (29A), e escasso infiltrado mononuclear perivascular, com apenas raros neutrófilos perivasculares (29B). A Lâmina 30 demonstra reação granulomatosa fibrohistiocítica intersticial, com leve edema (30A), acúmulo de células fibrohistiocíticas intersticiais, e de mononucleares em zona perivascular, com ausência de neutrófilos ou mastócitos (30B). Já na Lâmina 31, apresenta-se a mucinose dérmica, um aspecto histológico da urticária crônica,

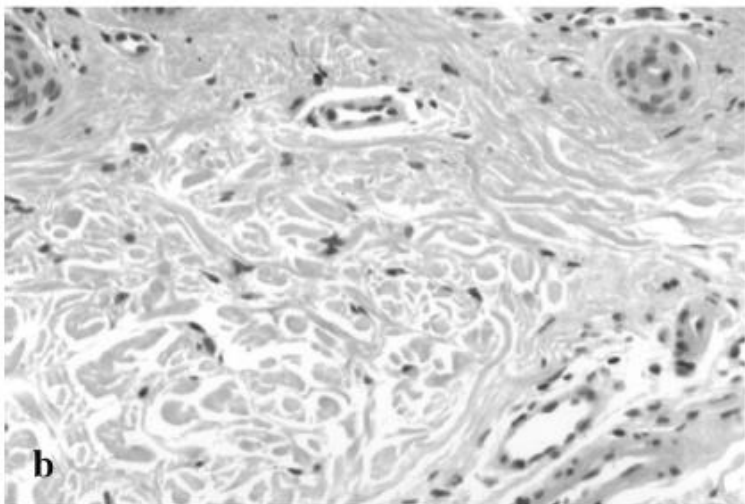
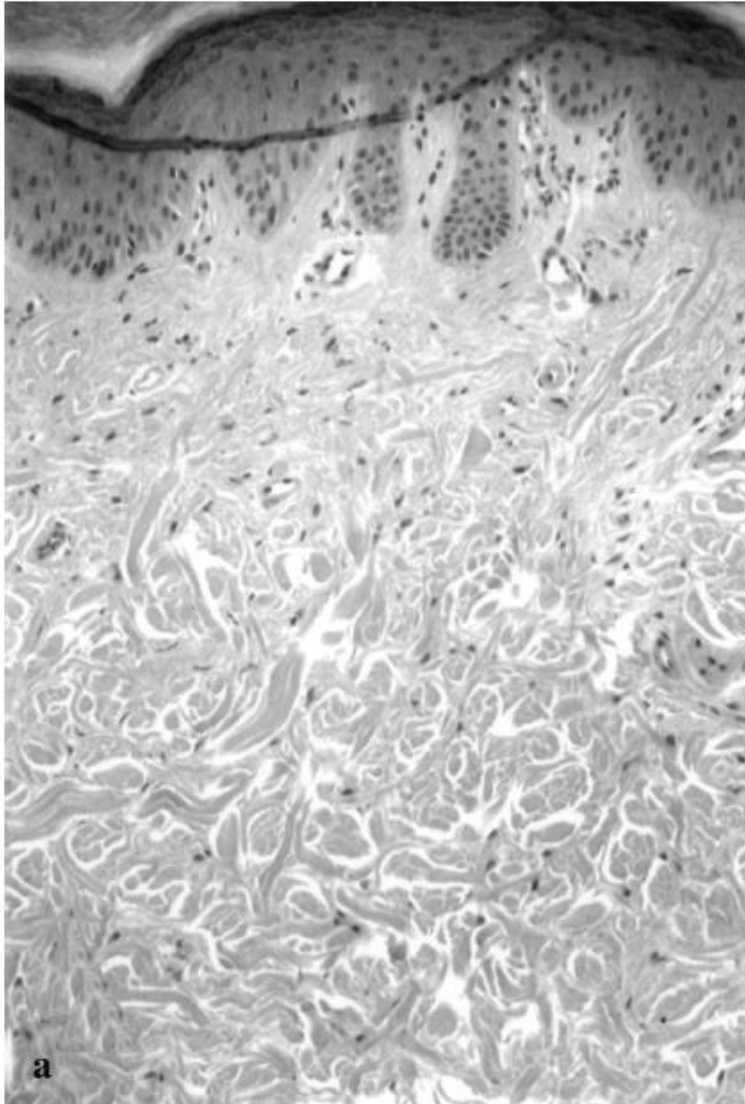
onde se observa expansão da derme reticular, devido ao acúmulo de mucina, com ausência de infiltrado inflamatório.

Lâmina 29: Aspectos histológicos de reações de urticária frente ao uso de aspirina. Coloração: H&E.



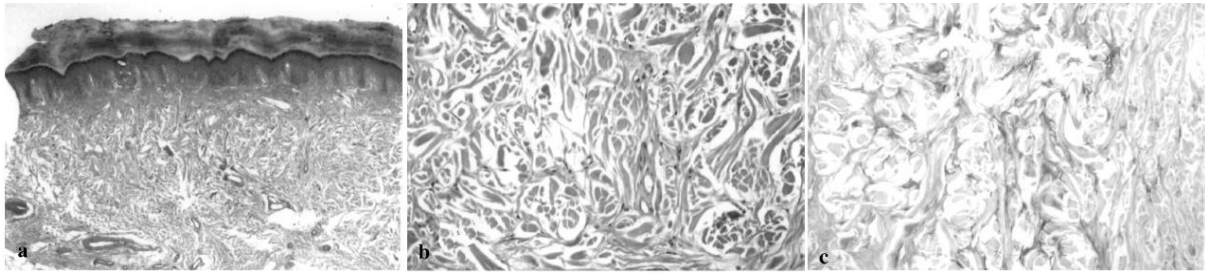
Fonte: ZEMBOWICZ *et al.*, 2004.

Lâmina 30: Aspectos histológicos de reação granulomatosa fibrohistiocítica intersticial frente ao uso de aspirina. Coloração: H&E.



Fonte: ZEMBOWICZ *et al.*, 2004.

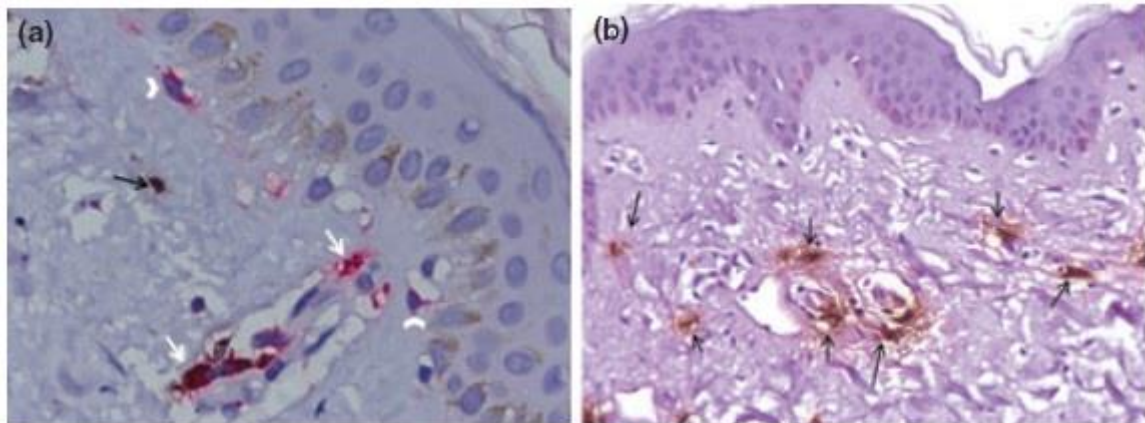
Lâmina 31: Mucinose dérmica, um dos aspectos histológicos da urticária frente ao uso de aspirina. Coloração: H&E.



Fonte: ZEMBOWICZ *et al.*, 2004.

Criado e colaboradores (2013) analisaram casos clínicos de sete pacientes que sofriam de urticária aguda induzida por medicamentos, com o objetivo de descrever a estrutura dos dendrócitos dérmicos e dos grânulos dos mastócitos. A Lâmina 32 apresenta, em A, dendrócitos subepidérmicos FXIIIa+ (cabeça da seta branca), mastócitos (seta preta) e dendrócitos dérmicos (seta branca). O fator XIIIa+ está presente nos dendrócitos dérmicos, e faz parte da cascata de coagulação; seu acúmulo na derme após a degranulação do mastócito estimula a expressão do receptor para o fator de von-Willebrand. A Lâmina 32B apresenta mastócitos com halos de degranulação, tratados por técnica de imunohistoquímica.

Lâmina 32: Imunohistoquímica da pele de paciente em uso de aspirina. Aumento: A: 1000x; B: 400x.



Fonte: CRIADO *et al.*, 2013.

Os medicamentos são a principal causa da urticária aguda. Sua classificação como aguda ou crônica é dependente de sua duração (menos de seis semanas corresponde à urticária aguda, ao passo que mais de seis semanas corresponde à urticária crônica). Os AINEs, a citar os salicilatos e pirazolônicos, são bem citados como causadores de urticária (CRIADO *et al.*, 2006). Segundo Greaves e Hussein (2002), muitos médicos se equivocam ao dizer que a

urticária induzida por aspirina seja invariavelmente “alérgica”; mecanismos não-imunológicos são comuns. Os autores relatam também que reações pseudo-alérgicas à aspirina ou outros AINEs são mais comuns e geralmente presente como exacerbações de urticária crônica pré-existente.

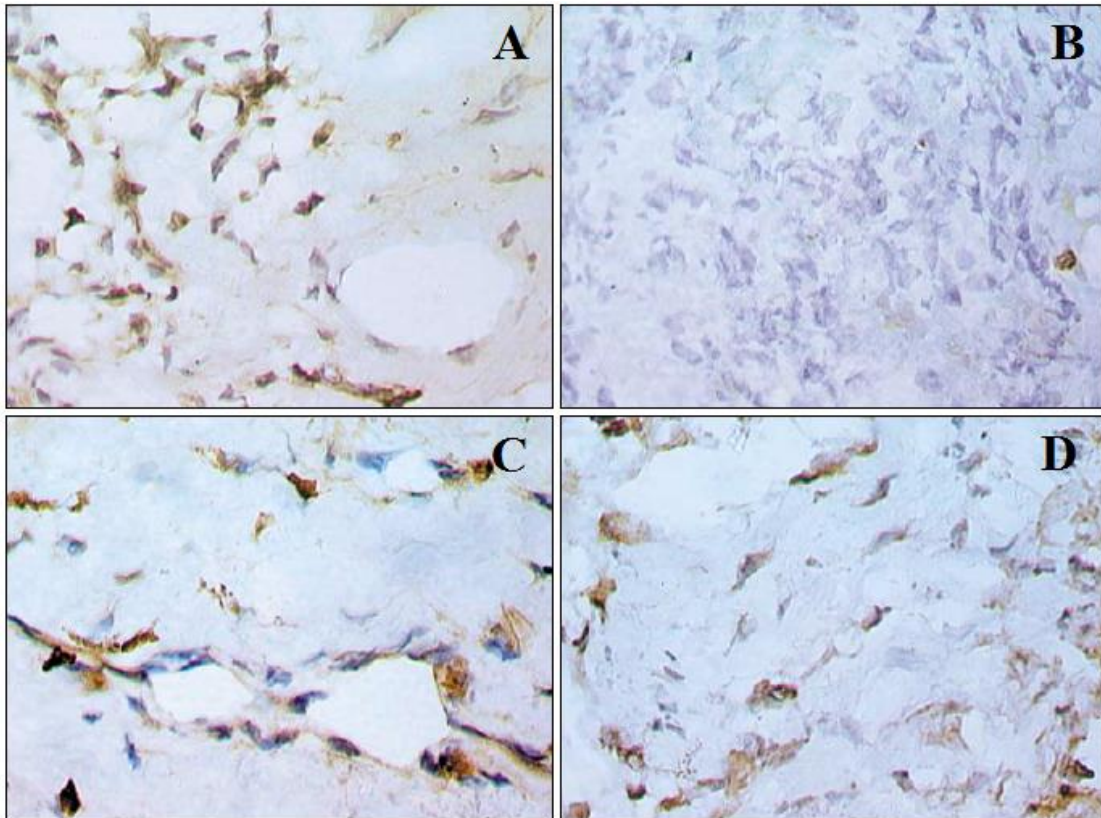
A urticária e o angioedema são desordens comuns na população, e 10-20% da população está propensa a sofrer de urticária ou angioedema pelo uma vez em suas vidas (CRIADO *et al.*, 2006). A urticária aguda, com ou sem angioedema, é frequentemente devido a uma reação mediada por IgE; nestas situações, o fármaco dimeriza os receptores de alta afinidade para IgE, promovendo a ativação celular e sua degranulação. Mas os AINEs geralmente provocam uma reação pseudo-alérgica, provocada ou por um erro congênito no metabolismo do ácido acetilsalicílico, ou por uma maior compensação da via da lipooxigenase, devido a ação inibitória da ciclo-oxigenase (GREAVES, HUSSEIN, 2002).

A rinosinusite também é um quadro que surge nos processos de intolerância à aspirina. Pode ou não estar associada à asma, como também ao pólipos das conchas nasais. Sousa e colaboradores (2002) analisaram secções de mucosa nasal, avaliando a presença do receptor Cys-LT, implicado nos processos inflamatórios das vias aéreas, e do Leucotrieno B₄, por técnica imunohistoquímica.

A Lâmina 33 apresenta os aspectos referentes aos resultados das biópsias realizadas em 22 pacientes sensíveis à aspirina e 12 pacientes não sensíveis à aspirina, onde 33A e 33B correspondem a marcação por anticorpos monoclonais contra os receptores Cys-LT, enquanto que 33C e 33D correspondem a marcação imunohistoquímica para a presença de Leucotrieno B₄. Neste estudo, a mucosa nasal foi dessensibilizada à aspirina em 33B e 33D.

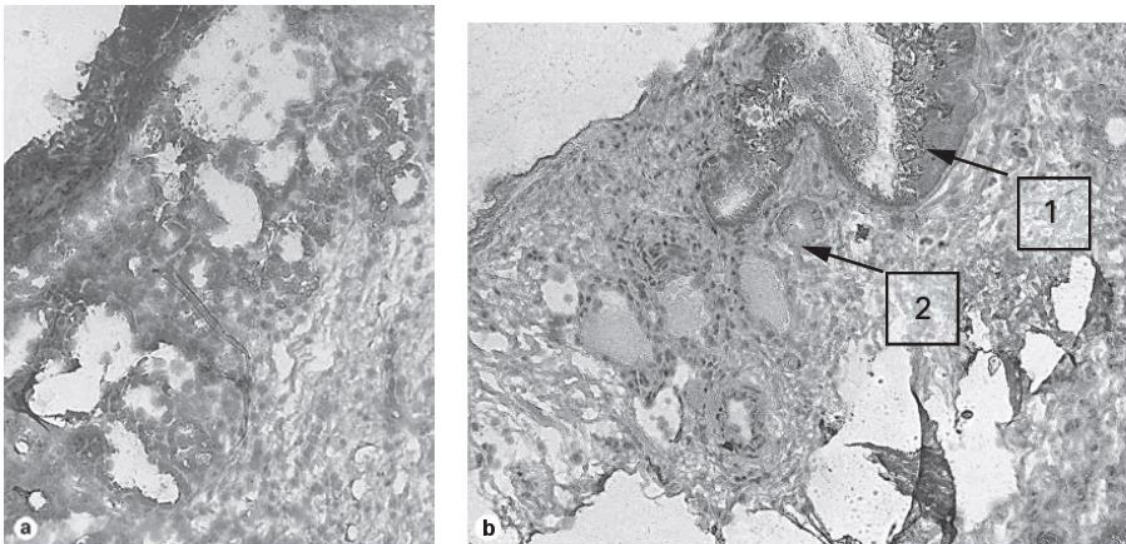
A respeito dos pólipos, Schaefer e colaboradores (2006), além de Owens, Shroyer e Kingdom (2006) realizaram estudos no tocante à relação dos pólipos com a aspirina. Schaefer e colaboradores (2006) avaliaram, por imunohistoquímica, a presença da eotaxina-2 em células epiteliais e endoteliais (CCL24) nos pólipos. Na Lâmina 34, observa-se o grupo controle (pessoa sadia, 34A) e o grupo que sofria de polipose nasal (34B), onde pode-se observar, na concha nasal inferior, células que não coraram com o anticorpo anti-CCL24 (34A), e na Lâmina 34B, células epiteliais (seta 1) e células endoteliais (seta 2) fortemente coradas de marrom pelo anti-CCL24 numa biópsia de paciente que sofria de sinusite crônica e pólipos, acompanhada de eosinofilia.

Lâmina 33: Imunohistoquímica da biópsia nasal antes e depois da dessensibilização à aspirina. Aumento: 100x.



Fonte: SOUSA *et al.*, 2002.

Lâmina 34: Localização do CCL24 no tecido nasal. Aumento: 200x.



Fonte: SCHAEFER *et al.*, 2006.

Owens, Shroyer e Kingdom (2006) avaliaram a presença das COX e LOX no pólipso nasal de pacientes aspirina-sensíveis e aspirina-tolerantes. Na Lâmina 35, observa-se a localização destas enzimas, coradas em marrom. Os autores avaliaram a intensidade da

presença destas enzimas, utilizando parâmetros 0, +1, +2 e +3, onde 0 significa não corado, e +3 intensamente corado. Em geral, o grupo controle (pessoas saudáveis) apresentavam média paramétrica de 0 para todas as enzimas.

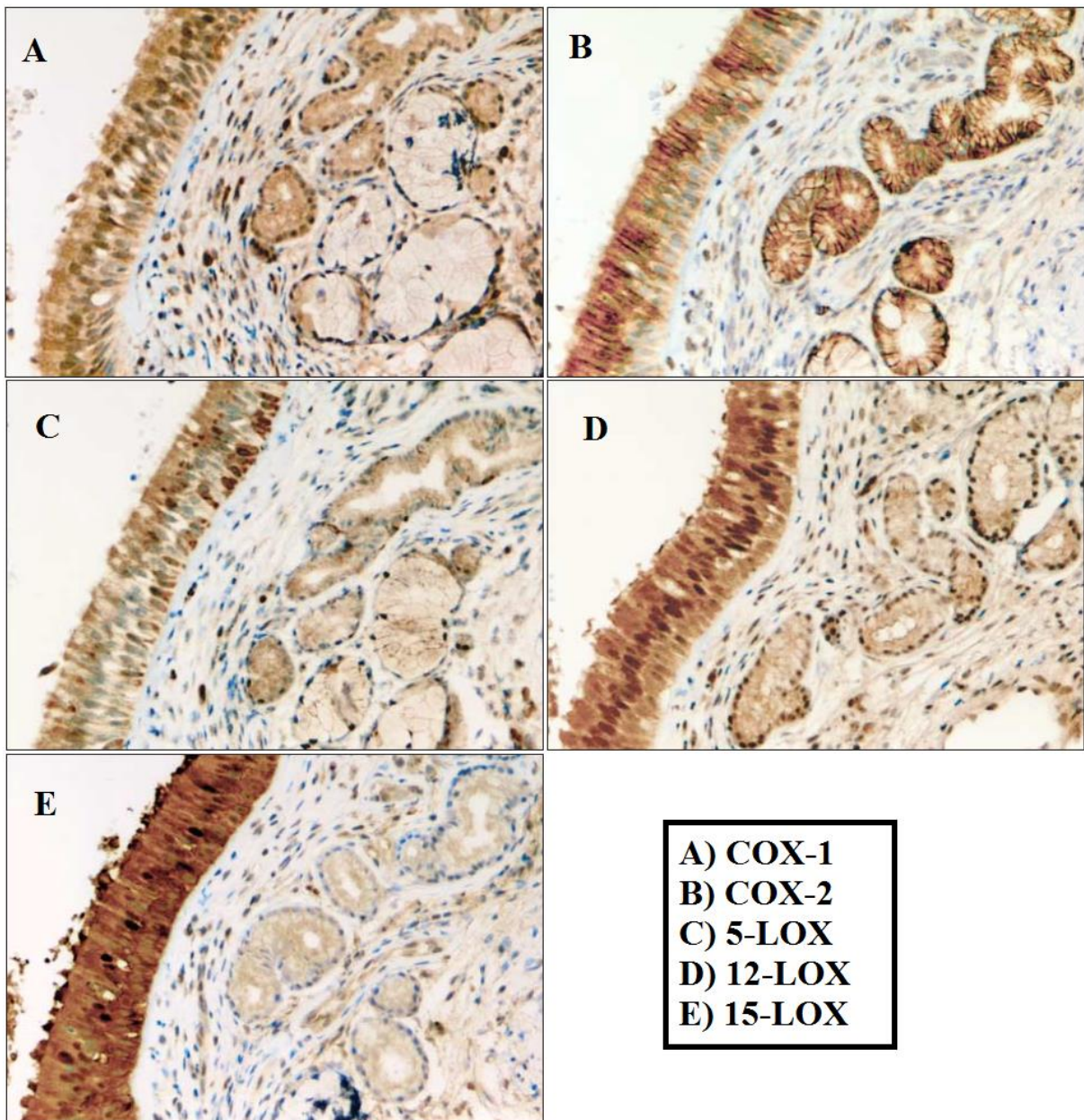
Na Lâmina 35A observou-se parâmetros +2 para o citoplasma das células epiteliais apicais e +1 para o citoplasma das células epiteliais basais e glandulares ao avaliar a COX-1. Em 35B, observou-se parâmetro +3 para o citoplasma das células epiteliais apicais, +2 para as membranas das células epiteliais do epitélio e das glândulas, e +1 para o citoplasma das células epiteliais basais e glandulares ao avaliar a COX-2. Na avaliação da 5-LOX (Lâmina 35C), observou-se parâmetro +3 para o citoplasma das células epiteliais basais, +2 para o citoplasma as células epiteliais basais, e +1 para o citoplasma das células epiteliais glandulares. Para a 12-LOX (Lâmina 35D), parâmetro +3 para o citoplasma das células epiteliais apicais e basais, além dos núcleos das células epiteliais do epitélio e das glândulas, e +1 para o citoplasma das células epiteliais glandulares. Na avaliação da 15-LOX, observou-se parâmetro +3 para o citoplasma das células epiteliais apicais e basais, e +1 para o citoplasma das células epiteliais glandulares.

As reações de intolerância aos AINEs são bastante recorrentes, e a aspirina é o fármaco que lidera estes processos de intolerância. Destas intolerâncias, uma das reações mais destacadas é a asma, que recebeu a denominação de Asma Induzida por Aspirina (AIA), para descrever as reações adversas de ordem respiratória relacionada aos AINEs. A intolerância à aspirina e aos AINEs foi dividida, baseada em aspectos clínicos, nos seguintes grupos principais (DORTAS JUNIOR, PIRES, 2006):

- a) tipo A – asma e/ou rinite;
- b) tipo B – urticária e/ou angioedema;
- c) tipo C – combinação dos tipos A e B.

Relacionada à AIA, surgiu, em 1968, a Tríade de Samter (devido aos trabalhos de Samter e Beers), que relaciona entre si a sensibilidade à aspirina, a asma e a rinosinusite associada ao pólipos nasal (ENGLISH *et al.*, 1987; DORTAS JUNIOR, PIRES, 2006). Esta síndrome acomete geralmente adultos, e a idiossincrasia à aspirina é bem relacionada (ENGLISH *et al.*, 1987).

Lâmina 35: Imunohistoquímica para a detecção de COX e LOX na mucosa do pólipo nasal. Aumento: 20x.

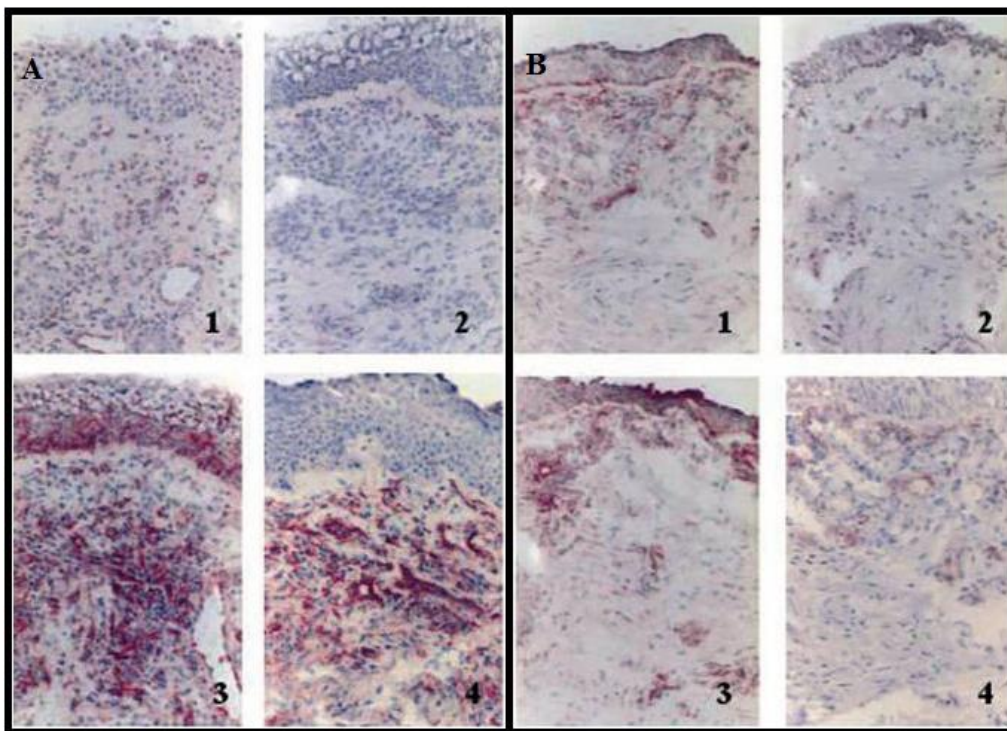


Fonte: OWENS, SHROYER, KINGDOM, 2006.

A presença de células plasmáticas e linfócitos é um indicativo de inflamação crônica no processo asmático. Presença de eosinófilos corrobora a detecção de imunoglobulina E no tecido; outros tipos de imunoglobulinas também são encontradas (ENGLISH *et al.*, 1987). Serrano, Valero e Picado (2005) avaliaram as mucosas nasal e brônquica antes e depois da aplicação de um alérgeno (Lâmina 36). A presença de alérgenos nos tecidos respiratórios provoca reação inflamatória em pacientes com rinite alérgica. A Lâmina 36, nos quadrantes 3 e 4 das mucosas nasal e brônquica apresentam aumento do número de eosinófilos e da expressão de moléculas de adesão (quadrante 3 demonstra a presença de moléculas de adesão

intercelular tipo 1, ICAM-1, e o quadrante 4 demonstra a presença de moléculas de adesão vascular tipo 1, VCAM-1). A ativação das moléculas de adesão sugere que está ocorrendo a passagem transendotelial de células plasmáticas. A presença de eosinofilia e ativação de leucócitos no sangue periférico, e a propagação sistêmica da inflamação da mucosa nasal para a brônquica é tido como um dos principais mecanismos que inter-relaciona a asma com a rinite (SERRANO, VALERO, PICADO, 2005).

Lâmina 36: Aspecto das mucosas nasal (A) e brônquica (B) antes (1 e 2) e depois (3 e 4) da aplicação de um alérgeno. Técnica: imunohistoquímica.



Fonte: SERRANO, VALERO, PICADO, 2005.

Hamad, Sutcliffe e Knox (2004) realizaram uma revisão sobre os aspectos clínicos e possíveis mecanismos envolvidos no processo asmático induzido por aspirina. Segundo eles (Figura 16), o possível mecanismo para a asma induzida por aspirina é que o ácido acetilsalicílico, ao inibir a ciclo-oxigenase, impede a produção de prostaglandina E_2 (PGE_2). PGE_2 age como inibidora da degranulação de mastócitos e da liberação da proteína catiônica do eosinófilo, além de suprimir a ativação da 5-lipo-oxigenase (5-LO), promovendo um balanço entre a PGE_2 e os pró-inflamatórios cisteinil-leucotrienos (Cys-LTs). A inibição da produção de PGE_2 promove um aumento nos níveis de Cys-LTs, além da degranulação de células pró-inflamatórias. Szczeklik e Sanak (2006) realizaram uma revisão sobre a AIA, e observaram que, neste processo, ocorre um aumento na prostaglandina D_2 (PGD_2), e

diminuição das lipoxinas. A PGD_2 atua em mastócitos, promovendo vasodilatação e broncoconstricção, ao passo que as lipoxinas são produtos da COX-2, responsáveis pela resolução dos processos inflamatórios.

As vias aéreas de pacientes com AIA mostram sinais de inflamação persistente, com acentuada eosinofilia, ruptura epitelial, produção de citocinas e *up regulation* das moléculas de adesão. Em biópsias brônquicas de pacientes com AIA, os eosinófilos são 15 vezes mais numerosos que em amostras de biópsia da mucosa normal. Existe uma tendência para altas contagens de macrófagos CD68+, ao passo que a contagem de linfócitos T não difere de outros tipos de asma ou indivíduos-controle. Infiltração de eosinófilos do tecido das vias aéreas parece ser uma característica central da AIA. A proteína catiônica do eosinófilo (ECP) é encontrada no fluido do lavado broncoalveolar e aumenta após o desafio segmentar com aspirina-lisina em pacientes com AIA. A superexpressão de interleucina (IL)-5, conhecida por estar envolvida no recrutamento, ativação, maturação e perpetuação da sobrevivência de eosinófilos, é relatada nas vias aéreas de pacientes com AIA. A imunohistoquímica de biópsias brônquicas mostra que os eosinófilos são as células predominantes contendo LTC₄-sintase, a enzima essencial para a síntese de Cys-LT. Assim, os números absolutos de eosinófilos, carregados com enzimas Cys-LT normalmente expressas ou aumentada, pode ser responsável pela superprodução do total Cys-LTs, uma característica diferenciadora da AIA (HAMAD, SUTCLIFFE, KNOX, 2004).

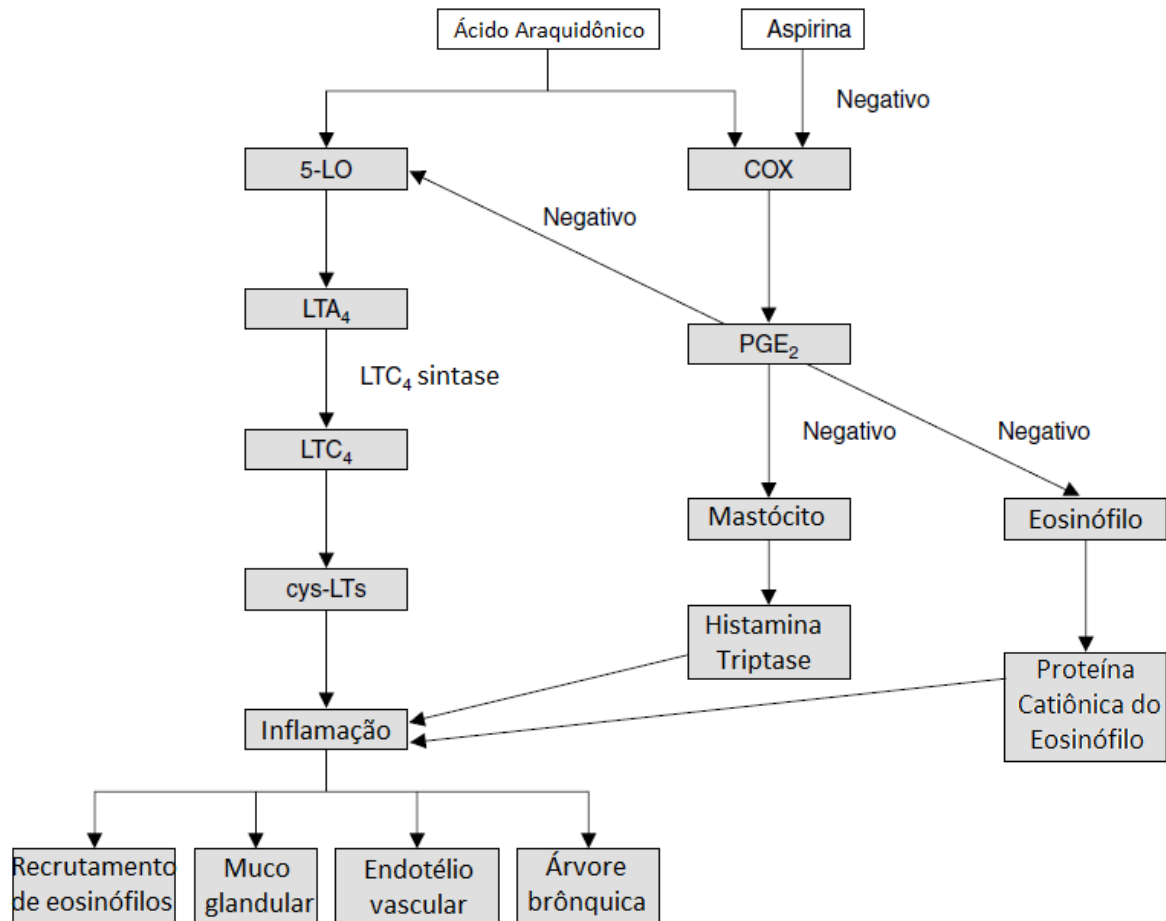
Existe a associação da asma com o pólipso nasal. Aproximadamente 10 a 15% de pacientes com polipose nasal desenvolverá sensibilidade à aspirina e manifestará as condições clínicas conhecidas como tríade de Samter. Esta condição inclui a intolerância à aspirina, polipose nasal e asma (OWENS, SHROYER, KINGDOM, 2006).

O pólipso nasal apresenta estrutura histológica com epitélio respiratório e mucosa com muito poucas glândulas, quando comparado com a vasta presença de glândulas na porção respiratória do nariz. Observa-se irregularidade na estrutura das glândulas cisticamente dilatadas, ausência virtual de verdadeiras glândulas seromucosas, e um largo acúmulo de células inflamatórias, especialmente o eosinófilo. Macrófagos estão presentes em sítios interepiteliais (Lâminas 37 e 38) (BERNSTEIN *et al.*, 1997). Gerber e colaboradores (1997) avaliaram a presença de linfócitos T por técnica de imunohistoquímica, a partir da coloração do receptor de eotaxina CCR3 e do receptor CD3+. O linfócito CD3+ é frequente em áreas perivasculares (Lâmina 39).

Segundo Owens, Shroyer e Kingdom (2006), quando as ciclo-oxigenases encontram-se inibidas e a produção de prostaglandinas diminui, ocorre uma *up regulation* da produção de

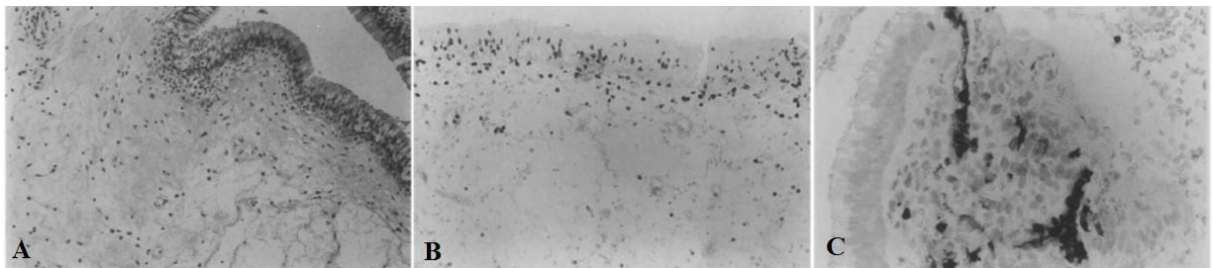
leucotrienos (LT-5, LT-12 e LT-15), o que se sugere com indício para o surgimento do pólipso nasal. Por isso, encontrou-se, em seus trabalhos, um aumento tecidual dos leucotrienos, quando comparado com a presença das enzimas COX.

Figura 16: Provável mecanismo em que a aspirina induz o processo asmático (AIA).



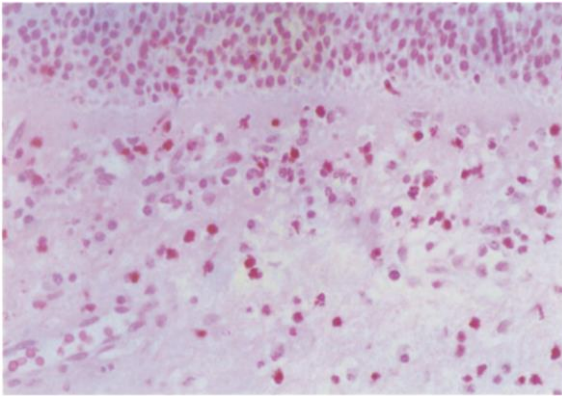
Fonte: Adaptado de HAMAD, SUTCLIFFE, KNOX, 2004.

Lâmina 37: Técnica de Histoquímica avaliando estrutura histológica de pólipso nasal, onde A apresenta a distribuição do componente secretório do pólipso; B e C apresentam a distribuição dos macrófagos. Aumento: A e C: 200x; B: 400x.



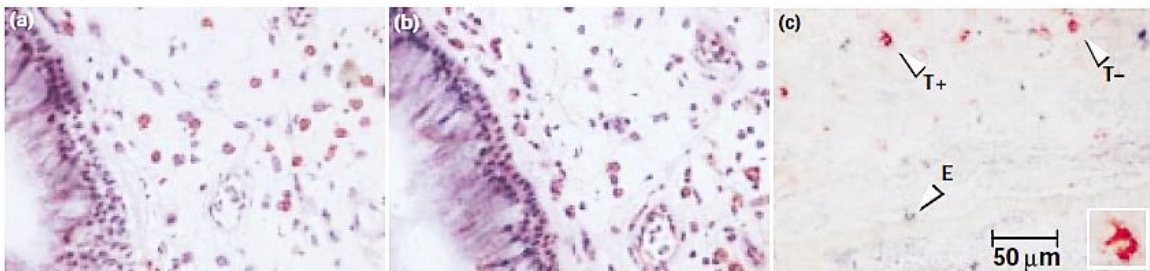
Fonte: BERNSTEIN *et al.*, 1997.

Lâmina 38: Coloração vital para eosinófilos em pólipos nasais. Aumento: 400x.



Fonte: BERNSTEIN *et al.*, 1997.

Lâmina 39: Distribuição dos linfócitos no pólipos, avaliados por imunohistoquímica. Corados em vermelho estão os linfócitos em A (CD3), B (CCR3) e C (T+: linfócito T CCR3+; T-: linfócito T CCR3-; E: eosinófilo CCR3+).



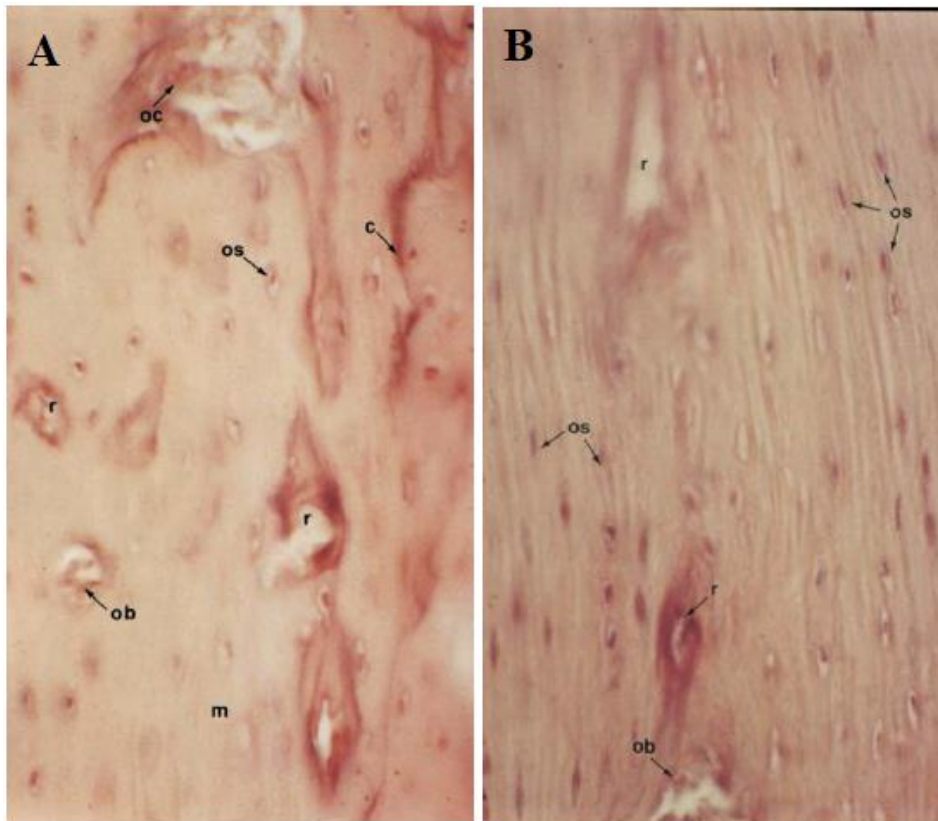
Fonte: GERBER *et al.*, 1997.

A rinite e a rinosinusite são quadros associados com a sensibilidade à aspirina e a outros AINEs. Clinicamente, a rinite, em pessoas sensíveis à aspirina, é frequentemente associada à rinosinusite hiperplástica, com secreção límpida, obstrução nasal, espirros e prurido. A rinoscopia frequentemente revela um inchaço da mucosa dos cornos nasais, polipose nasal e uma secreção massiva e amarelada devido ao alto conteúdo de eosinófilos. O mecanismo patogênico que provoca esta rinite induzida por aspirina não está bem claro; acredita-se que a indução de mastócitos e eosinófilos é IgE-independente. Um estudo revelou um aumento de histamina e leucotrieno C_4 em lavado nasal. Outra teoria, já vista anteriormente, relaciona a inibição das COX-1 e 2 e o aumento de Cys-LTs (GRONEBERG *et al.*, 2003).

O ácido acetilsalicílico também afeta tecidos mais resistentes, como os dentes. Um estudo realizado por Arias e Marquez-Orozco (2006) avaliou os efeitos do ácido acetilsalicílico, do paracetamol e do ibuprofeno no movimento ortodôntico do dente. Este estudo foi realizado em 36 ratos Wistar, sendo divididos em grupos controle e amostra, sendo o grupo amostral dividido em três grupos, cada um sendo tratado por aspirina, paracetamol ou

ibuprofeno. Todos os grupos foram submetidos a ação do movimento ortodôntico nos dentes incisivos. A Lâmina 40 apresenta em A o grupo controle, e em B o grupo tratado (aspirina).

Lâmina 40: Osso alveolar sem (A) e com (B) a influência da aspirina. Siglas: ob: osteoblasto; oc: osteoclasto; os: osteócito; r: área de reabsorção; m: matriz óssea; c: linhas de crescimento. Coloração: H&E. Aumento: 450x.



Fonte: ARIAS, MARQUEZ-OROZCO, 2006.

Com a realização do movimento ortodôntico nos animais testados, observou-se que, na aspirina, a área de reabsorção diminuiu em relação ao grupo controle, além de poucos osteoblastos e aumento de osteócitos. Na Lâmina 40B, não observa-se a presença de osteoclastos. Observou-se, então, que a aspirina reduz os osteoclastos e as lacunas de reabsorção em áreas afetadas pelo movimento ortodôntico. O ibuprofeno apresentou o mesmo efeito que a aspirina, porém o paracetamol não mostrou significativas alterações nos processos de reabsorção.

Os dentes são, como os ossos, os órgãos mais duros do corpo. Seu movimento gera posterior reabsorção do osso alveolar, realizada pelo osteoclasto. Aumento nos níveis de prostaglandinas estimula a ativação dos osteoclastos, e que também estimula o aumento no número de osteoclastos na área. A aspirina reduz os níveis de prostaglandinas, e por isso, no movimento ortodôntico, ocorre diminuição da reabsorção, pois sua ação inibitória das COX é

maior, quando comparada com o paracetamol, que não promove alterações significativas no processo de reabsorção no osso alveolar (ARIAS, MARQUEZ-OROZCO, 2006).

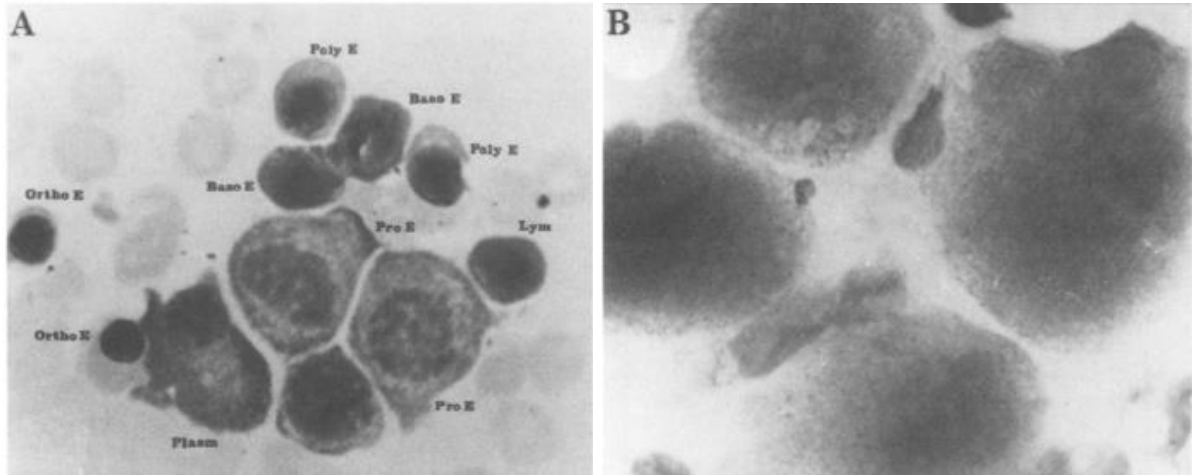
5.2 DAPIRONA

As principais alterações de ordem morfológica atribuídas à dipirona são as seguintes: prurido, ardor, rubor, inchaço, urticária, podendo progredir para uma urticária generalizada, e angioedema grave (podendo envolver a laringe). Podem ocorrer erupções cutâneas, e raramente exantema; casos isolados podem ocorrer de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell. Casos de leucopenia são raros e, muito raros, são os casos de agranulocitose (cujos sinais incluem lesões inflamatórias na mucosa, inflamação na garganta e febre) ou trombocitopenia (cujos sinais típicos são a tendência ao sangramento e o aparecimento de petéquias em pele e mucosas) (CBM, 2005). Em pessoas com histórico de doença renal ou em casos de superdosagem, observa-se inflamação no tecido renal (nefrite intersticial) (BULA Dipirona Lafepe, LAFEPE).

O maior problema relacionado à dipirona é sua capacidade de causar aplasia medular, principalmente no tocante à linhagem granulocítica. Diversos trabalhos (IBÁÑEZ *et al.*, 2005; BENTUR, COHEN, 2004; HEDENMALM, SPIGSET, 2002; DAVRIEUX *et al.*, 2007; HAMERSCHLAK, CAVALCANTI, 2005) citam tal reação adversa oriunda do uso crônico ou da hiperdosagem da dipirona, razão pela qual ela foi banida de diversos países.

Sabbaga e colaboradores (1993) realizaram um estudo de dois casos clínicos, relacionados com o uso prolongado de altas doses de dipirona por via intravenosa. Na análise do aspirado medular, ele observou no caso 1 (Lâmina 41A) presença normal das células residentes com ausência completa de células progenitoras granulocíticas. No caso 2 (Lâmina 41B), mostra-se megacariopoiese normal. Quando foi realizada esta análise, para o caso 2, foi realizada, concomitante, uma contagem de glóbulos brancos no sangue, com resultados de $1,0 \times 10^3$ unidades (linfócitos e monócitos apenas); a eritropoiese também era normal neste momento (não mostrado).

Lâmina 41: Áreas representativas dos aspirados de medula óssea de dois pacientes. Coloração de Wright, aumento original de 1000x. (Siglas: Poly E, eritroblasto policromático; Baso E, eritroblasto basófilo; Ortho E, eritroblasto ortocromático; Pro E, pro-eritroblasto; Plasm, células plasmáticas; Lym, linfócitos).

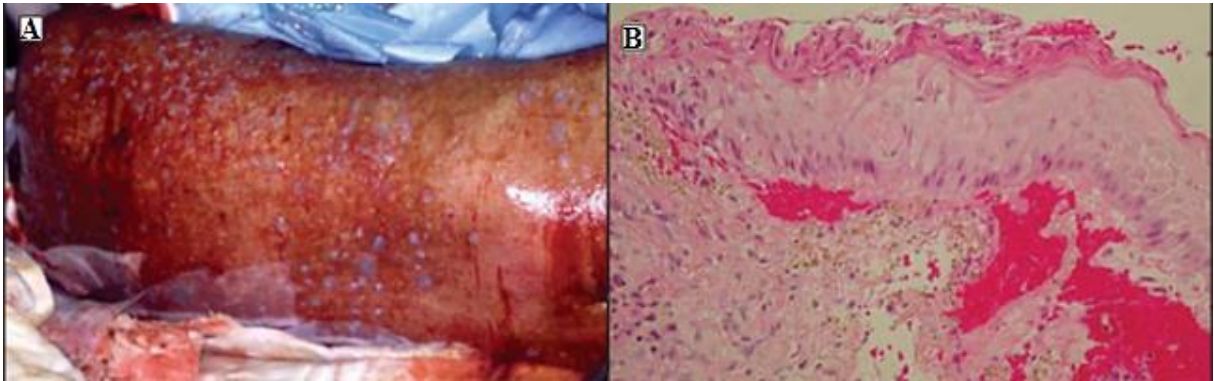


Fonte: SABBAGA *et al.*, 1993.

A medula óssea é outro órgão afetado pela ação de medicamentos, e a dipirona é capaz de tornar a população de granulócitos reduzida neste órgão, podendo levar, também, ao quadro de aplasia medular. Aspirados medulares (SABBAGA *et al.*, 1993) mostraram a ausência de progenitores granulocíticos. Segundo McDonald, Paul e Cruickshank (1998), a relação entre elementos mieloide e eritroide na medula é de 2,5-15:1, observando-se uma preponderância nas células mieloides na medula. A agranulocitose não é o único achado relacionado ao uso da dipirona; segundo estudo realizado por Hedenmalm e Spigset (2002), 11% de seus pacientes avaliados apresentou deficiência nas três hematopoieses (eritroide, granulocítica e linfóide), e 16% evidenciou deficiências na mielopoiese e eritropoiese. Segundo eles, uma avaliação da medula óssea com a eritropoiese e trombocitopoiese afetadas significa mau prognóstico.

Outro achado, a Síndrome de Lyell, promove alterações na pele, decorrentes do uso de dipirona. Kamada e colaboradores (2005) fizeram a análise histológica da lesão nesta síndrome. A diagnose das lesões (Figura 17A) na paciente, que também sofria de hiperbilirrubinemia, foi o seguinte: eritema com bolhas e erosões generalizado em todo o corpo, incluindo as membranas mucosas. A análise histológica (Figura 17B) demonstrou hiperqueratose e degeneração dos queratinócitos, além de eritrócitos e bilirrubina na derme.

Figura 17: Apresentação de lesão (A) e biópsia desta (B) em uma paciente com necrólise epidérmica tóxica induzida por dipirona (B: H&E, aumento de 200x).



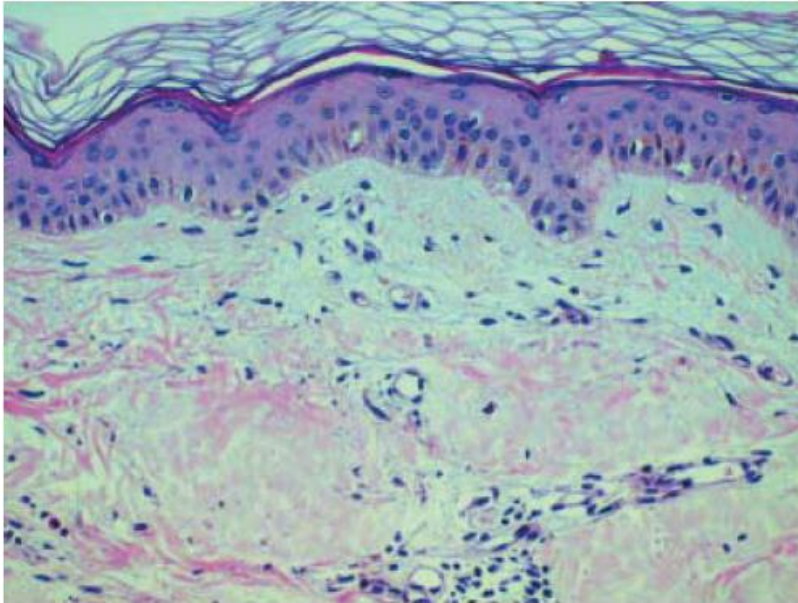
Fonte: KAMADA *et al.*, 2005.

A dipirona, além de causar aplasia medular, também pode levar ao quadro de lesão da pele, causando as Síndrome de Stevens-Johnson e Síndrome de Lyell. Ambas são quadros patológicos mucocutâneos pouco frequentes e potencialmente fatais, que se caracterizam pela necrose dos queratinócitos, expressa clinicamente por descolamento epidérmico. A grande maioria dos casos está relacionada com fármacos embora determinadas infecções possam também estar implicadas. Não se conhece o mecanismo de gênese destas síndromes: acredita-se que fenômenos subjacentes a estas patologias correspondam a uma reação de hipersensibilidade retardada (OLIVEIRA, SANCHES, SELORE, 2011).

Criado e colaboradores (2006) avaliaram a urticária aguda em diversos pacientes que faziam uso de alguns medicamentos, analisando ultra estruturalmente. Medicamentos como o paracetamol e a aspirina foram avaliados no estudo, mas os pacientes que faziam uso destes não o faziam com apenas estes, mas sim em associação com outros componentes, ou mesmo com outros medicamentos. O único medicamento que estava sendo usado como único por um dos casos foi a dipirona. A Lâmina 42 apresenta a morfologia da pele num processo de urticária (todos os medicamentos apresentaram mesmo aspecto histológico, segundo o autor), com edema, infiltrado linfocítico e monocítico perivascular e poucos leucócitos na derme.

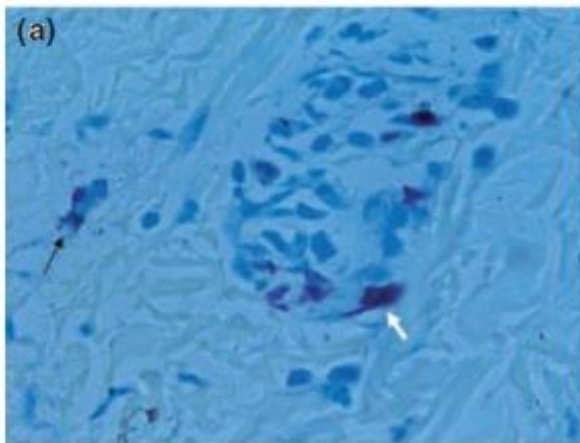
Criado e colaboradores (2013) analisaram casos clínicos de cinco pacientes com quadro de urticária aguda induzida por medicamentos, com o objetivo de descrever a estrutura dos dendrócitos dérmicos e dos grânulos dos mastócitos. Um destes casos envolvia o uso da dipirona em associação com o diclofenaco sódico. A Lâmina 43 apresenta uma das células mais comuns nas urticárias, o mastócito; apontado pela seta branca é o mastócito não degranulado, ao passo que, na seta negra, está o mastócito degranulado, na derme.

Lâmina 42: Biópsia da pele de paciente com urticária aguda induzida por medicamentos. Coloração: H&E. Aumento: 63x.



Fonte: CRIADO *et al.*, 2006.

Lâmina 43: Imunohistoquímica da pele de paciente em uso de dipirona sódica em associação com diclofenaco potássico. Coloração: azul de toluidina. Aumento: 1000x.



Fonte: CRIADO *et al.*, 2013.

5.3 PARACETAMOL

Dentre os efeitos adversos, aqueles de ordem morfológica são o exantema, habitualmente eritematoso ou urticariforme, mas às vezes podendo ser mais sério e acompanhado de febre causada pelo medicamento e lesões mucosas. Outros achados citados são, em relatos isolados, a neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia (GOODMAN & GILMAN, 2009).

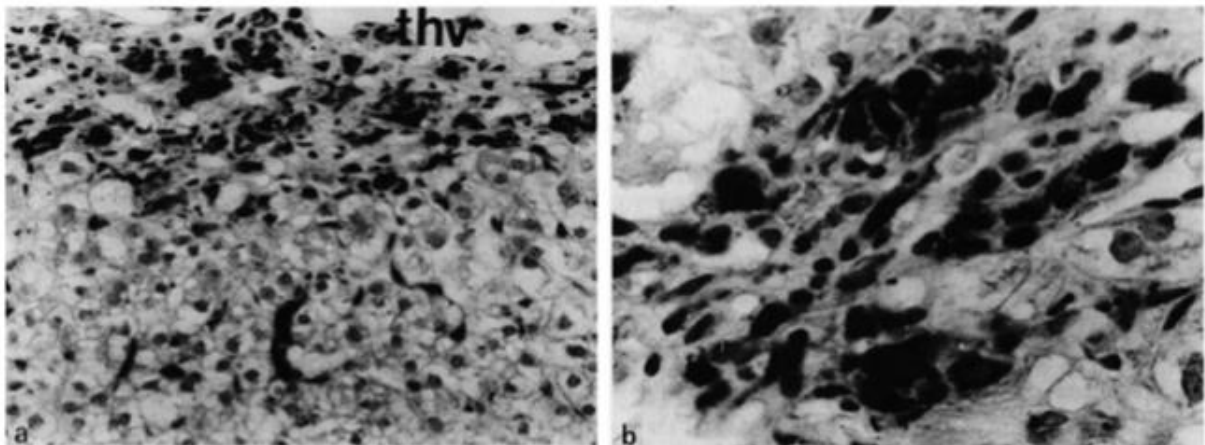
Uma *overdose* de paracetamol ocorre com necrose hepática potencialmente fatal, podendo também ocorrer necrose tubular renal e coma hipoglicêmico (JAMES *et al.*, 1975). Durante os dois primeiros dias de intoxicação por paracetamol surgem sintomas que refletem a agressão gástrica (náuseas, dor abdominal e anorexia). Entre o segundo e quarto dias, os sinais da lesão revelam-se como dor subcostal direita, hepatomegalia dolorosa, icterícia e coagulopatia. O início de uma encefalopatia ou a piora da coagulopatia revela mau prognóstico.

Mathew e colaboradores (1994) analisou a resposta de células não-parenquimáticas à injúria induzida por paracetamol. Na Lâmina 44, observa-se macrófagos marcados com anticorpos (coloração mais escura) numa zona que apresenta lesão hepática de III grau, sendo a Lâmina 44B uma ampliação da Lâmina 44A. Os macrófagos são observados na zona perivascular e ao redor da veia hepática. O acúmulo de macrófagos na região da lesão é expressivo.

A Lâmina 45 (sendo a 45B uma aproximação da 45A) mostra a marcação de células perisinusoidiais (células de Ito ou lipócitos hepáticos), num fígado em processo agudo de lesão de III grau. Estas células são vistas ao redor da zona perivenular, e não nas mediações do espaço porta. O acúmulo destas células ocorre nesta zona perivenular em processos agudo das lesões em II e III graus.

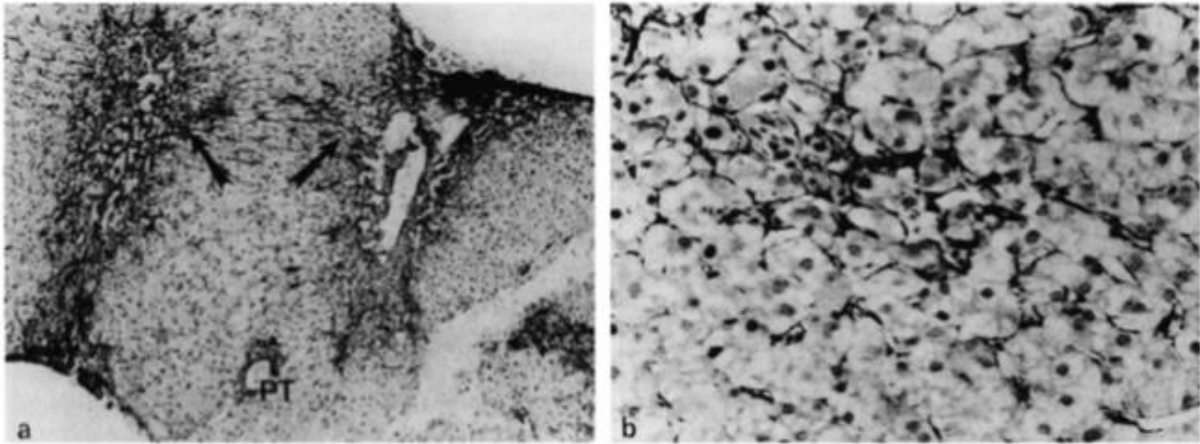
Já Laskin e colaboradores (1995) analisaram a ação dos macrófagos testando três substâncias antes de induzir lesões hepáticas a partir de paracetamol. Na Lâmina 46, nota-se uma abundância de macrófagos na região necrosada, por ação do paracetamol.

Lâmina 44: Injúria hepática de III grau. Imunohistoquímica, com anticorpo monoclonal de rato KP1. (Sigla: thv: veia terminal hepática).



Fonte: MATHEW *et al.*, 1994.

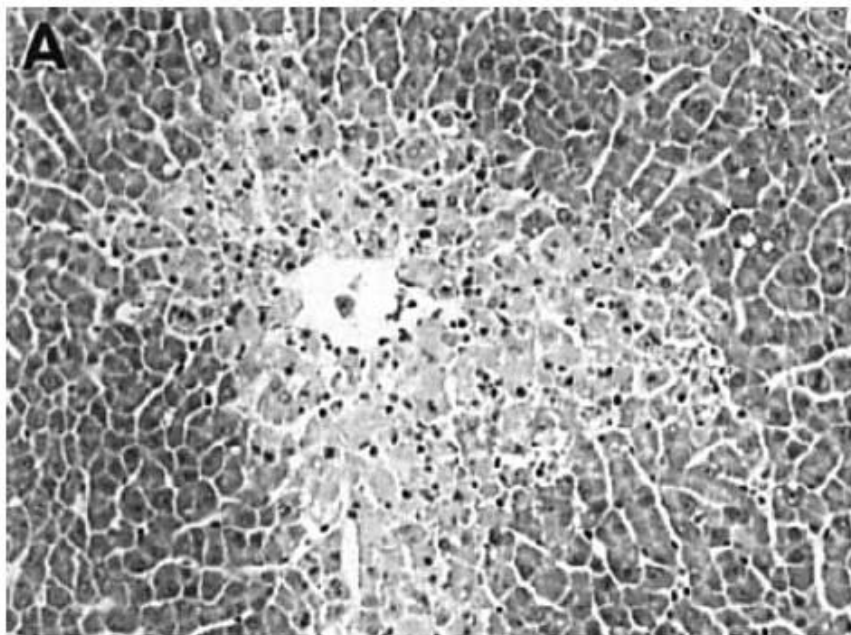
Lâmina 45: Injúria hepática de III grau. Imunohistoquímica, com anticorpo monoclonal de rato α -SMA. (Sigla: PT: trato da veia porta). As setas apontam para as zonas perivenulares.



Fonte: MATHEW *et al.*, 1994.

As lesões hepáticas provocadas pelo paracetamol eram de II ou de III graus nos animais testados. Segundo von Bahten e colaboradores (2005), as lesões hepáticas de até III grau são consideradas leves, e correspondem à maioria (cerca de 85%) de todas as lesões hepáticas registradas.

Lâmina 46: Necrose hepática induzida por paracetamol, em ratos pré-tratados com solução salina (grupo controle) (Coloração: H&E, aumento de 400x).

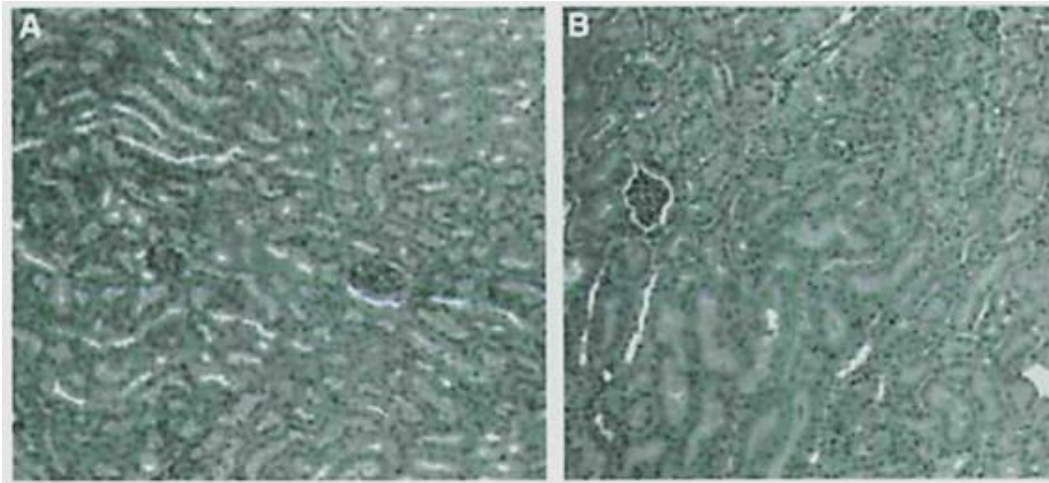


Fonte: LASKIN *et al.*, 1995.

Roomi e colaboradores (2008) avaliaram a prevenção de lesões hepáticas e renais de ratos a partir de uma mistura de nutrientes. A Lâmina 47 revela, em 47A, um rim normal, do grupo controle positivo de ratos. Já em 47B, observa-se um grupo controle negativo, onde se observa lesão aguda no glomérulo e túbulos proximais, induzidas por paracetamol.

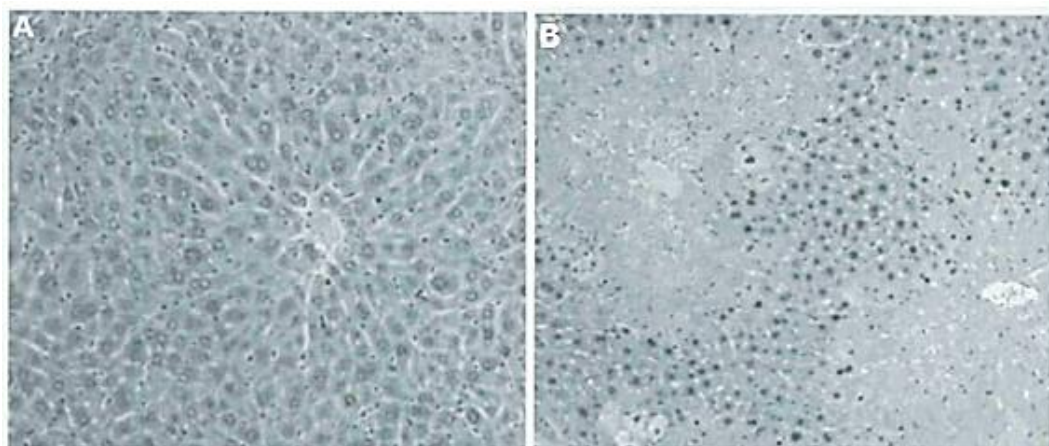
Nas Lâminas 48A e 48B, são cortes de fígado dos animais, sendo 48A animais não tratados, onde se observa a histologia normal do fígado, com cordões hepáticos organizados e observância dos espaços de Disse, e 48B, uma imagem patológica do fígado, com lesão induzida pelo uso de paracetamol, onde se observam áreas maciças de células (macrófagos).

Lâmina 47: Histologia normal (A, grupo controle) e alterada (B) dos rins.



Fonte: ROOMI *et al.*, 1995.

Lâmina 48: Histologia normal (A, grupo controle) e alterada (B) do fígado.

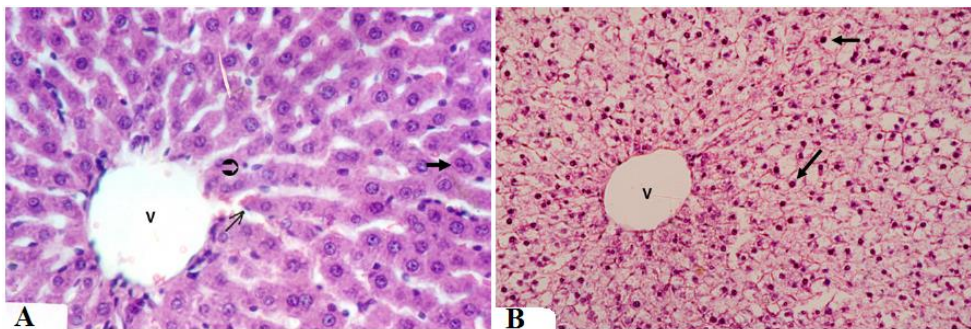


Fonte: ROOMI *et al.*, 1995.

Yousef e colaboradores (2010) avaliaram os efeitos protetores da quercetina e cumarina frente à injúria hepática causada pelo paracetamol. Na Lâmina 49, é possível

observar, em A, o grupo controle, onde se observam cordões de hepatócitos preservados ao redor da veia centrolobular; os hepatócitos apresentam núcleo central e arredondado, alguns binucleados (seta grossa); os sinusoides são circundados por células endoteliais achatadas (seta fina) e células de Kupffer (seta envolvida por círculo preto). Ao comparar-se com a Lâmina 49B, a qual possui alterações hepáticas frente ao paracetamol, observa-se obliteração dos sinusoides, e vacuolização dos hepatócitos, com núcleo intensamente corado (seta). Células com esta característica nuclear apresentam-se em estado quiescente.

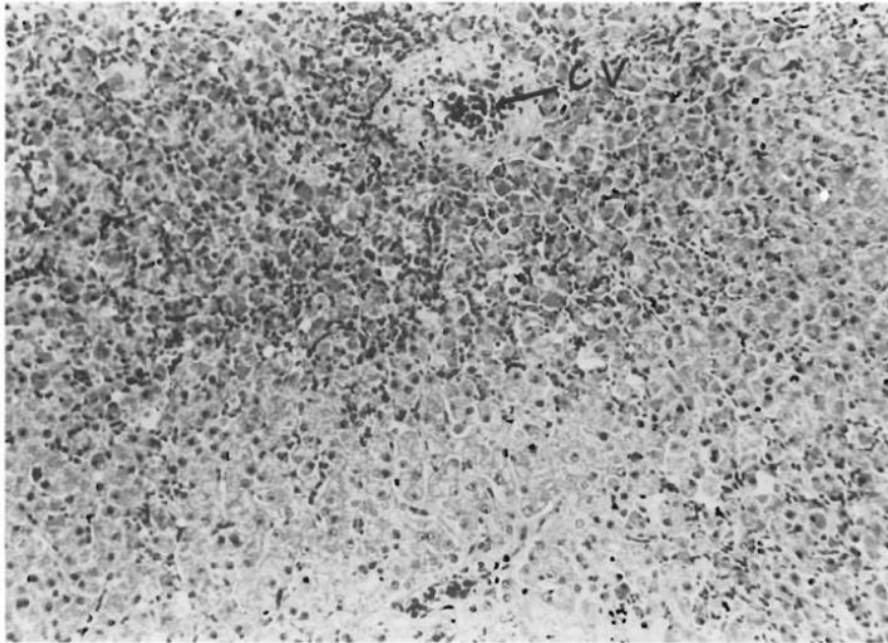
Lâmina 49: Avaliação histológica de fígados de ratos tratados com paracetamol. Legenda: v: veia centrolobular; seta grossa: hepatócitos binucleados; seta fina: célula endotelial; seta vazada: macrófago. Coloração: H&E. Aumento: 200x.



Fonte: YOUSEF *et al.*, 2010.

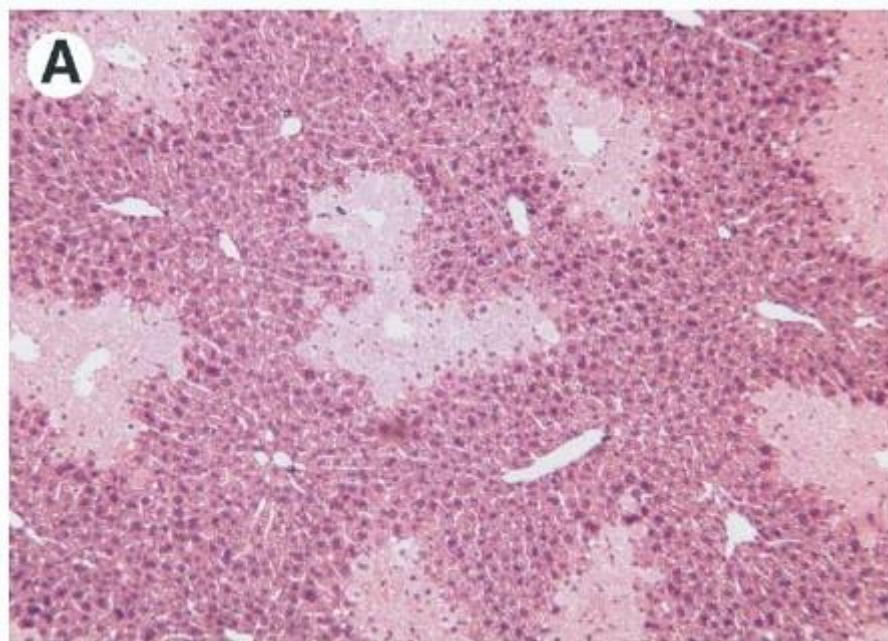
Parâmetros semelhantes aos supra-citados relacionados com a morfologia hepática foram encontrados em trabalhos de Gardner e colaboradores (1998), Gunawan e colaboradores (2006) (Lâmina 51), Chan, Han e Kan (2001), Blazca e colaboradores (1996), Zahen e colaboradores (1998). Frankavilla e colaboradores (1989) estudaram um modelo experimental de falha hepática fulminante induzida por paracetamol a partir de cães. Os achados por eles encontrados corroboram com os supra-citados, mas adiciona-se, neste caso, um achado: a hemorragia centrolobular (Lâmina 50).

Lâmina 50: Aparência histopatológica do fígado de um cão. Sigla: CV: veia centrolobular. Coloração: H&E. Aumento: 200x.



Fonte: FRANKAVILLA *et al.*, 1989.

Lâmina 51: Necrose hepática induzida por paracetamol. Observa-se as áreas claras (necrosadas) ao redor das veias centrolobulares. Coloração: H&E.



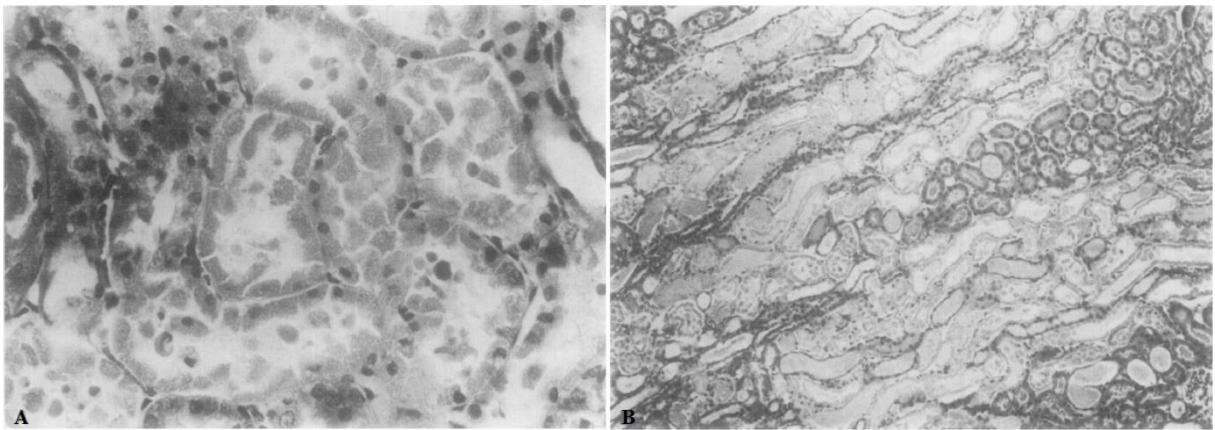
Fonte: GUNAWAN *et al.*, 2006.

Yousef e colaboradores (2010) ainda avaliaram parâmetros hematológicos em seu trabalho. Nas alterações hepáticas promovidas por paracetamol, os parâmetros hematológicos

são: aumento significativo do número total de leucócitos, com simultânea diminuição do número total de eritrócitos, hemoglobina e valor do hematócrito; houve insignificante alteração no número de plaquetas.

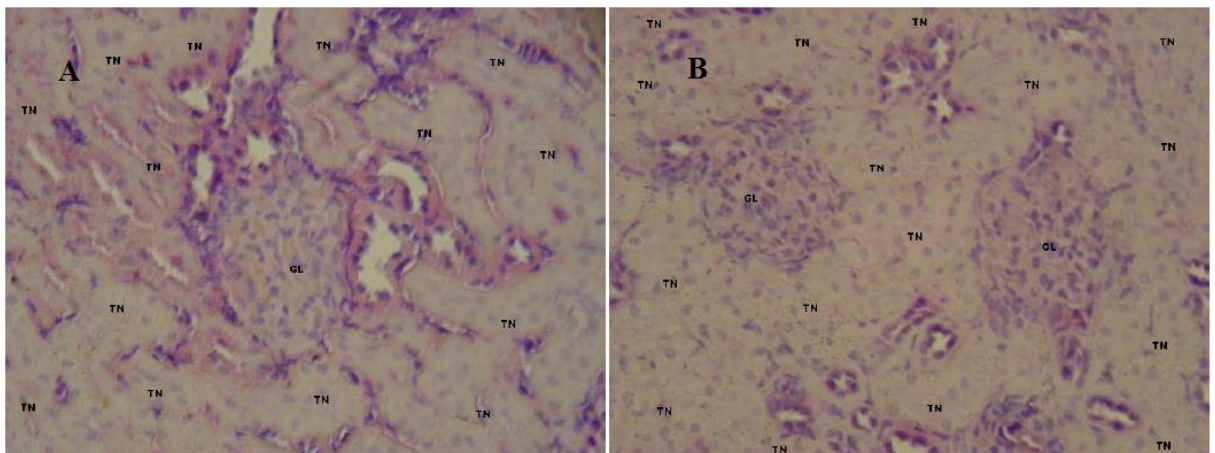
McMurtry, Snodgrass e Mitchell (1978) (Lâmina 52) e Adeneye e colaboradores (2008) (Lâmina 53) avaliaram a histologia renal frente à ação do paracetamol em ratos. Nestes achados, observaram necrose tubular difusa, algumas vezes caracterizada como necrose coagulativa da *pars recta* do túbulo contorcido proximal; e perda da porção externa da cápsula de Bowmann, às vezes com completa perda desta cápsula.

Lâmina 52: Necrose renal induzida por paracetamol em ratos Fischer. Coloração: H&E. Aumento: A: 380x; B: 95x.



Fonte: MCMURTRY, SNODGRASS, MITCHELL, 1978.

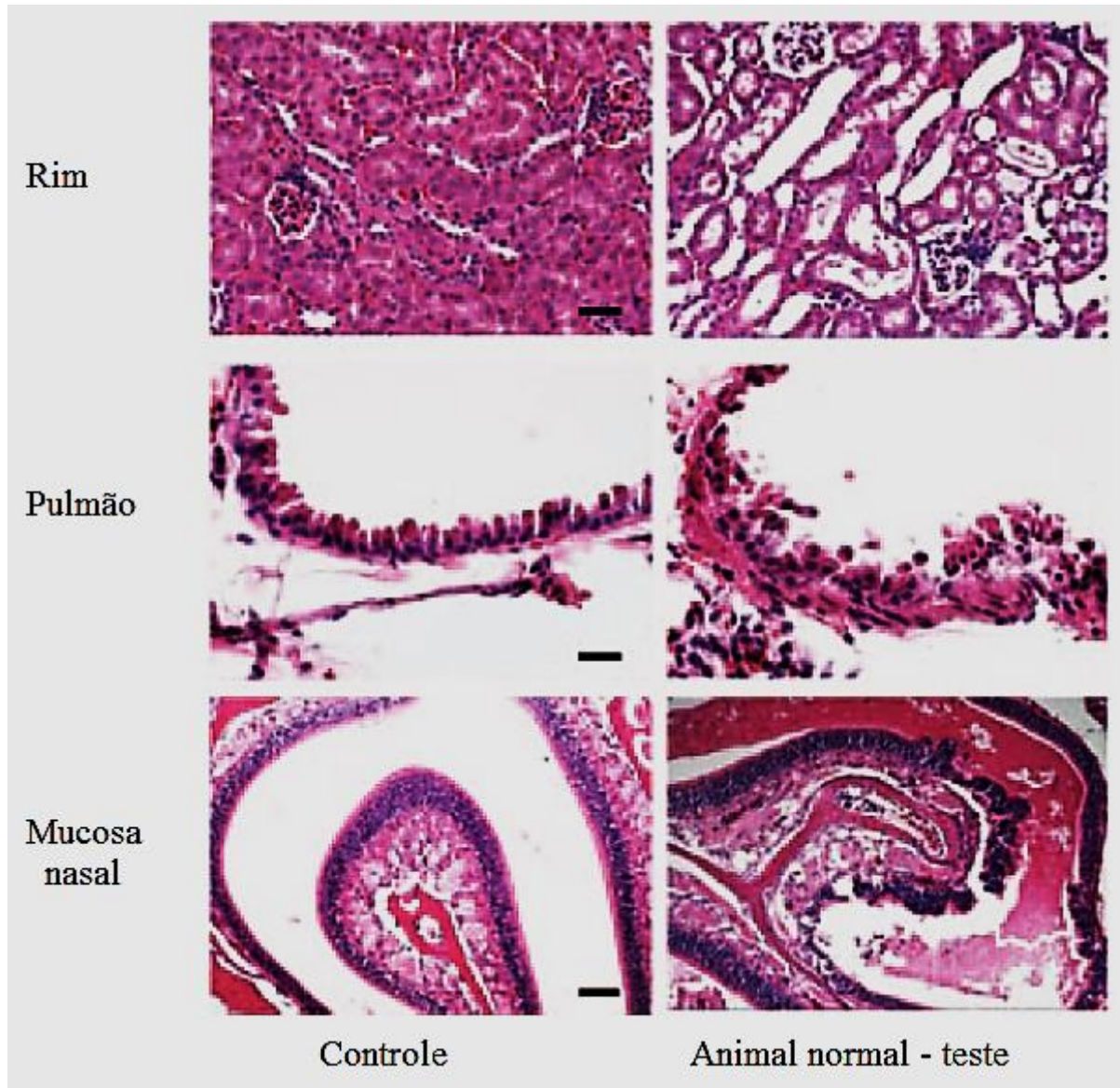
Lâmina 53: Secção de rim de rato, mostrando, em A, dano causado por 800 mg/kg/dia de paracetamol e, em B, 200 mg/kg de paracetamol. Coloração: H&E. Aumento: 400x.



Fonte: ADENEYE *et al.*, 2008.

Gu e colaboradores (2004) avaliaram os efeitos tóxicos do paracetamol em animais normais e *knockout* para o gene *cpr* (da enzima NADPH-citocromo P450 redutase). Os animais foram tratados com doses de 100, 400 ou 600 mg/kg por injeção intraperitoneal. Analisaram diversos órgãos dos animais, além de amostras séricas. Seu trabalho apresentou características morfológicas dos tecidos que formam a mucosa nasal, o pulmão e o rim (Lâmina 54). Ao analisar o rim dos ratos normais tratados com 400 mg/kg de dose de paracetamol, observou-se que havia frequentemente suave a moderada, reduzida a difusa nefrose, e os túbulos corticais estavam dilatados e delimitados por um epitélio cuboide rebaixado, com poucos túbulos contendo material eosinofílico. A avaliação do pulmão dos animais normais tratados com 400 mg/kg de paracetamol revelou necrose e destacamento de muitas células epiteliais das vias aéreas menores. A avaliação do nariz dos ratos normais tratados com paracetamol (400 mg/kg) demonstrou os seguintes aspectos histológicos: vestígios de injúria do epitélio olfatório, incluindo destacamento da mucosa, e surgimento de células modificadas na cavidade nasal.

Lâmina 54: Avaliação dos efeitos tóxicos do paracetamol em tecidos extra-hepáticos. Coloração: H&E. Escala: 20 µm para o rim, 10 µm para o pulmão, e 40 µm para a mucosa nasal.



Fonte: GU *et al.*, 2004.

Nos trabalhos observados, o processo de necrose leva a um aumento do número de células fagocíticas; normalmente, estas células constituem 15% das células hepáticas (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2005). Também observou-se que a concentração destas células ocorre na região necrosada, localizada na zona centrolobular. Takija e Borojevic (2005) observaram que o metabolismo de xenobióticos (paracetamol, por exemplo) ocorre na região pericentral do lóbulo hepático. Normalmente, as células fagocíticas encontram-se distribuídas ao longo dos sinusoides do lóbulo hepático. Reações necrotizantes concentradas na região centrolobular se deve que as reações de metabolismo de medicamentos se concentram nesta região (TAKIJA, BOROJEVIC, 2005).

Os trabalhos de Roomi e colaboradores (1995) demonstraram que a histologia renal dos ratos intoxicados por paracetamol mostrou-se com danos glomerulares e no túbulo contorcido proximal graves e aumentou significativamente os níveis de creatinina e ureia. Isso se deve à ação tóxica do metabólito do paracetamol, que danifica a estrutura glomerular e, ao ser reabsorvido no túbulo contorcido proximal, danifica as células deste túbulo, afetando a atividade fisiológica do órgão. Mathew e colaboradores (1994) também observaram a presença de células de Ito na região centrolobular, em detrimento da região portal; a literatura relata o aumento destas células (chamadas perisinusoidais) em processos de agressão hepática.

Lesões mucosas extra-hepáticas (como nos pulmões e mucosa nasal) ocorrem pois, nestas regiões, existem enzimas que metabolizam o paracetamol, enzimas do Citocromo P450 (GOODMAN & GILMAN, 2009). A produção do metabólito NAPQI nestas mucosas é tão lesiva quanto a ação deste metabólito no parênquima hepático.

Apesar da importância dos AINEs na terapêutica e da constatação, por vários estudos brasileiros, do seu uso indiscriminado e incorreto em muitas situações, são escassos no país estudos específicos sobre esta classe de medicamentos, voltados principalmente para as implicações sociais e médicas do seu uso. Esta é uma grande lacuna, tendo em vista que estão entre os fármacos mais frequentemente implicados em reações adversas, representando uma importante causa de morbidade e mortalidade, por causarem alterações de ordem fisiológica, morfológica e/ou bioquímica em indivíduos que façam uso desta classe de medicamentos (RIBEIRO, SEVALHO, CÉSAR, 2007).

6 CONCLUSÃO

- a) Os Anti-inflamatórios não-esteroidais compõem uma classe terapêutica, utilizada nos processos inflamatórios; sua ação no organismo se detém, principalmente, a processos paliativos ou curativos da inflamação, sobretudo no tocante aos cinco sinais clássicos de Virchow.
- b) As alterações referentes aos anti-inflamatórios avaliados foram, de modo geral, de ordem patológica, observando-se degenerações celulares, diminuição de certos grupos de células, aumento local de células inflamatórias, lesão e necrose tecidual.
- c) Os tecidos e órgãos-alvo mais afetados pelo uso de AINEs foram: fígado, rins, pele, vias aéreas, estômago, medula óssea, cérebro, dentes e periodonto. Todos foram afetados tanto no uso terapêutico do AINE, quanto na *overdose*; o mesmo ocorre tanto no uso recomendado, quanto nos processos de automedicação.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. Tradução da 2ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ADENEYE, A.A.; OLAGUNJU, J.A.; BENEBO, A.S.; ELIAS, S.O.; ADISA, A.O.; IDOWU, B.O.; OYEDEJI, M.O.; ISIOYE, E.O.; BRAIMOH, O.B.; OLADEJO, O.O.; ALANA, E.O. Nephroprotective effects of the aqueous root extract of *Harungana madagascariensis* (L.) in acute and repeated dose acetaminophen renal injured rats. **International Journal of Applied Research in Natural Products**, v. 1, n. 1, p. 6-14, mar./abr. 2008.

ANDREAZZA DALL'AGNOL, R.S. **Identificação e quantificação dos Problemas Relacionados com Medicamentos em pacientes que buscam atendimento no Serviço de Emergência do HCPA**. Porto Alegre: UFRGS, 2003. 112 p. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

ANDREOLI, T.E.; CARPENTER, C.C.J.; GRIGGS, R.C.; LOSCALZO, J. (EE.). **Cecil, medicina interna**. Tradução da 6ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

ARIAS, O.R.; MARQUEZ-OROZCO, M.C. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 130, n. 3, p. 364-370, set. 2006.

ARRAIS, P.S.D.; COELHO, H.L.L.; BATISTA, M.C.D.S.; CARVALHO, M.L.; RIGHI, R.E.; ARNAU, J.M. Perfil da automedicação no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n. 1, p. 71-77, fev. 1997.

ASPIRINA PREVENT: ácido acetilsalicílico. Responsável técnico: Braulio Lordêllo. São Paulo: Bayer Schering Pharma, 2011. Bula de remédio.

BECKER, H.M.G.; EVALDO NASCIMENTO, E.; GUIMARÃES, R.E.S.; BECKER, C.G.; CROSARA, P.F.T.B.; OLIVEIRA, W.D. Use of analgesics and anti-inflammatory drugs in patients with eosinophilic nasal polyposis tolerant and intolerant to aspirin. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 69, n. 3, p. 312-316, 2003.

BENTUR, Y. COHEN, O. Dipyron Overdose. **Journal of Toxicology – Clinical Toxicology**, v. 42, n. 3, p. 261–265, 2004.

BERNSTEIN, J.M.; GORFIEN, J.; NOBLE, B.; YANKASKAS, J.R. Nasal polyposis: Immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). **Journal of Allergy Clinical and Immunology**, v. 99, n. 2, p. 165-175, fev. 1997.

BITENCOURT, N.K.S.; BORGES, L.M.; ALVES, S.M.F.; SOUZA, F.H.H.V. **Intoxicações medicamentosas registradas pelo Centro de Informações Toxicológicas de Goiás**. [20--]. Disponível em: < <http://www.prp.ueg.br/06v1/conteudo/pesquisa/indicien/eventos/sic2008/fronteira/flashsic/animacao/VISIC/arquivos/resumos/resumo157.pdf>>. Acesso em: 06 ago. 2013.

BLAZKA, M.E.; ELWELL, M.R.; HOLLADAY, S.D.; WILSON, R.E.; LUSTER, M.I. Histopathology of Acetaminophen-Induced Liver Changes: Role of Interleukin 1 α and Tumor Necrosis Factor α . **Toxicologic Pathology**, v. 24, n. 2, p. 181-189, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. **CBM**: compêndio de bulas de medicamentos. v. I. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário terapêutico nacional 2010**: Rename 2010. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Rename 2012**: Anexos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BORTOLETTO, M. E.; BOCHNER, R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 4, p. 859-869, out./dez. 1999.

BURKE, A.; SMYTH, E.; FITZGERALD, G.A. Analgésicos-antipiréticos; farmacoterapia da gota. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. **Goodman & Gilman, As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2009. p. 601-656.

CHAN, K.; HAN, X.; KAN, Y.W. An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: Detoxification of acetaminophen. **PNAS**, v. 98, n. 8, p. 4611-4616, abr. 2001.

COLLARES-BUZATO, C.B.; ARANA, S. Célula Oxíntica. In: CARVALHO, H.F.; COLLARES-BUZATO, C.B. (Org.). **Células**: uma abordagem multidisciplinar. Barueri, SP: Manole, 2005. p. 112-125.

COHEN, M.M.; MACDONALD, W.C. Mechanism of aspirin injury to human gastroduodenal mucosa. **Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine**, v. 9, p. 241-255, 1982.

COWBURN, A.S.; SLADEK, K.; SOJA, J.; ADAMEK, L.; NIZANKOWSKA, E.; SZCZEKLIK, A.; LAM, B.K.; PENROSE, J.F.; AUSTEN, K.F.; HOLGATE, S.T.; SAMPSON, A.P. Overexpression of Leukotriene C4 Synthase in Bronchial Biopsies from Patients with Aspirin-intolerant Asthma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 101, n. 4, p. 834-846, fev. 1998.

CRIADO, P.R.; CRIADO, R.F.J.; SOTTO, M.N.; PAGLIARI, C.; TAKAKURA, C.H.; VASCONCELLOS, C. Dermal dendrocytes FXIIIa+ phagocytizing extruded mast cell granules in drug-induced acute urticaria. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, p. e105-e112, 2013.

CRIADO, P.R.; CRIADO, R.F.J.; VALENTE, N.Y.S.; QUEIROZ, L.B.; MARTINS, J.E.C.; VASCONCELLOS, C. The inflammatory response in drug-induced acute urticaria: ultrastructural study of the dermal microvascular unit. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 20, p. 1095-1099, 2006.

DAVRIEUX, M.; GUTIÉRREZ, S.; MARÍN, M.; PIERI, D.; PAIS, T. Agranulocitosis por dipirona: a propósito de un caso clínico. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 78, n. 1, p. 35-40, 2007.

DORTAS JUNIOR, S.D.; PIRES, G.V. Asma induzida por Aspirina. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 29, n. 4, p. 161-166, 2006.

ENGLISH, G.M.; SPECTOR, S.; FARR, R.; CARR, R. Histopathology and Immunofluorescent Immunoglobulins in Asthmatics With Aspirin Idiosyncrasy. **Archives of Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 113, p. 377-379, abr. 1987.

FERRI, D.; LIQUORI, G.E.P.; SCILLITANI, G. Morphological and histochemical variations of mucous and oxynticopeptic cells in the stomach of the seps, *Chalcides chalcides*. **Journal of Anatomy**, v. 194, p. 71-77, 1999.

FRANCAVILLA, A.; MAKOWKA, L.; POLIMENO, L.; BARONE, M.; DEMETRIS, J.; PRELICH, J.; VAN THIEL, D.H.; STARZL, T.E. A Dog Model for Acetaminophen-Induced Fulminant Hepatic Failure. **Gastroenterology**, v. 96, n. 2, pt. 1, p. 470-478, fev. 1989.

FURST, D.E.; ULRICH, R.W. Fármacos anti-inflamatórios não-esteroides, fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, analgésicos não-opioides e fármacos usados no tratamento da gota. In: KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 10ª edição. São Paulo: McGraw Hill, 2007. p. 515-538.

GARDNER, C.R.; HECK, D.E.; YANG, C.S.; THOMAS, P.E.; ZHANG, X.; DEGEORGE, G.L.; LASKIN, J.D.; LASKIN, D.L. Role of Nitric Oxide in Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in the Rat. **Hepatology**, v. 27, n. 3, p. 748-754, 1998.

GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. **Tratado de Histologia em cores**. Tradução da 3ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

GENNARO, A.R. **Remington: a ciência e a prática da Farmácia**. 20ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GERBER, B.O.; ZANNI, M.P.; UGUCCIONI, M.; LOETSCHER, M.; MACKAY, C.R.; PICHLER, W.J.; YAWALKAR, N.; BAGGIOLINI, M.; MOSER, B. Functional expression of the eotaxin receptor CCR3 in T lymphocytes co-localizing with eosinophils. **Current Biology**, v. 7, n. 11, p. 836-843, 1997.

GREAVES, M.W.; HUSSEIN, S.H. Drug-Induced Urticaria and Angioedema: Pathomechanisms and Frequencies in a Developing Country and in Developed Countries. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 128, p. 1-7, 2002.

GRONEBERG, D.A.; HEPPT, W.; WELKER, P.; PEISER, C.; THAI DINH, Q.T.; CRYER, A.; ZWENG, M.; WITZ, C.; FISCHER, A. Aspirin-sensitive rhinitis-associated changes in upper airway innervation. **European Respiratory Journal**, v. 22, p. 986-991, 2003.

GU, J.; CUI, H.; BEHR, M.; ZHANG, L.; ZHANG, Q.; YANG, W.; HINSON, J.A.; DING, X. *In Vivo* Mechanisms of Tissue-Selective Drug Toxicity: Effects of Liver-Specific

Knockout of the NADPH-Cytochrome P450 Reductase Gene on Acetaminophen Toxicity in Kidney, Lung, and Nasal Mucosa. **Molecular Pharmacology**, v. 67, n. 3, p. 623-630, 2005.

GUNAWAN, B.K.; LIU, Z.; HAN, D.; HANAWA, N.; GAARDE, W.A.; KAPLOWITZ, N. c-Jun N-Terminal Kinase Plays a Major Role in Murine Acetaminophen Hepatotoxicity. **Gastroenterology**, v. 131, p. 165-178, 2006.

HAMAD, A.M.; SUTCLIFFE, A.M.; KNOX, A.J. Aspirin-Induced Asthma – Clinical Aspects, Pathogenesis and Management. **Drugs**, v. 64, n. 21, p. 2417-2432, 2004.

HAMERSCHLAK, N.; CAVALCANTI, A.B. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrone. **São Paulo Medical Journal**, v. 123, n. 5, p. 247-249, 2005.

HANSEN, J.R.; MCCRAY, P.B.; BALE, Jr., J.F.; CORBETT, A.J.; FLANDERS, D.J. Reye Syndrome associated with aspirin therapy for Systemic Lupus Erythematosus. **Pediatrics**, v. 76, n. 2, p. 202-205, ago. 1985.

HEDENMALM, K.; SPIGSET, O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, p. 265-274, 2002.

HEINECK, I.; SCHENKEL, E. P.; VIDAL, X. Medicamentos de venda livre em el Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington DC, v. 3, n. 36, p. 385-391, 1998.

HEUBI, J. E.; PARTIN, J. C.; PARTIN, J. S.; SCHUBERT, W. K. Reye's syndrome: Current concepts. **Hepatology**, v. 7, p. 155-164, 1987.

HUIC, M.; MUCOLIC, V.; VRHOVAC, B. FRANCETIC, I.; BAKRAN, I.; GILJANOVIC, S. Adverse drug reactions resulting in hospital admission. **International Journal of Clinical Pharmacology Theraphy**, v. 32, p. 675-682, 1994.

IBÁÑEZ, L.; VIDAL, X.; BALLARÍN, E.; LAPORTE, J.R. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, p. 821-829, 2005.

JAMES, O.; ROBERTS, S.H.; DOUGLAS, A.P.; LESNA, M.; PULMAN, L.; SMITH, P.A.; WATSON, A.J. Liver damage after paracetamol overdose: comparison of liver-function tests, fasting serum bile acids, and liver histology. **The Lancet**, v. 27, p. 579-581, set. 1975.

JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KAMADA, N.; UTANI, A.; YONEYAMA, K.; KOBAYASHI, T.; MOMOTA, Y.; MATSUMOTO, F.; NAKADA, T.; HIRASAWA, H.; SHINKAI, H. Absence of re-epithelialization in a fatal case of Toxic Epidermal Necrolysis: is hyperbilirubinemia a culprit? **Archive of Dermatology**, v. 141, p. 107-109, jan. 2005.

KIERSZEMBAUN, A.L.; TRES, L.L. **Histologia e biologia celular**: uma introdução à Patologia. Tradução da 3ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

LAFEPE DIPIRONA: dipirona sódica. Responsável técnico: Leduar Guedes de Lima. Recife: LAFEPE, 2012. Bula de remédio.

LASKIN, D.L.; GARDNER, C.R.; PRICE, V.F.; JOLLOW, D.J. Modulation of Macrophage Functioning Abrogates the Acute Hepatotoxicity of Acetaminophen. **Hepatology**, v. 21, n. 4, p. 1045-1050, abr. 1995.

LOYOLA FILHO, A.I.; UCHOA, E.; GUERRA, H.L.; FIRMO, J.O.A.; LIMA-COSTA, M.F. Prevalência e fatores associados à automedicação: resultados do projeto Bambuí. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. 55-62, 2002.

MARTINS, L. **Medicamentos mais vendidos no Brasil**. 2012. Postado em: 05 mar. 2012 no Guia da Farmácia. Disponível em: <<http://www.guiadafarmacia.com.br/noticias/medicamentos-mais-vendidos-no-brasil>>. Acesso em: 17 set. 2012.

MATHEW, J.; HINES, J.E.; JAMES, O.F.W.; BURT, A.D. Non-parenchymal cell responses in paracetamol (acetaminophen)-induced liver injury. **Journal of Hepatology**, v. 20, p. 537-541, 1994.

MCDONALD, G.A.; PAUL, J.; CRUICKSHANK, B. **Atlas de Hematología**. 5ª edição. Madri: Panamericana, 1998.

MCMURTRY, R.J.; SNODGRASS, W.R.; MITCHELL, J.R. Renal Necrosis, Glutathione Depletion, and Covalent Binding After Acetaminophen. **Toxicology And Applied Pharmacology**, v. 46, p. 87-100, 1978.

MIZUGUCHI, M.; ABE, J.; MIKKAICHI, K.; NOMA, S.; YOSHIDA, K.; YAMANAKA, T.; KAMOSHITA, S. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 58, p. 555-561, 1995.

MUSIAL, D.C.; DUTRA, J.S.; BECKER, T.C.A. A automedicação entre os brasileiros. **SaBios-Revista Saúde e Biologia**, Campo Mourão, v. 2, n. 2, p. 5-8, jul./dez. 2007.

OLIVEIRA, A.; SANCHES, M.; SELORE, M. O Espectro Clínico Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, n. S4, p. 995-1002, 2011.

OWENS, J.M.; SHROYER, K.R.; KINGDOM, T.T. Expression of Cyclooxygenase and Lipoxygenase Enzymes in Nasal Polyps of Aspirin-Sensitive and Aspirin-Tolerant Patients. **Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 132, p. 579-587, jun. 2006.

PAINEL INTERNACIONAL DE AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA DIPIRONA, 2001, Brasília. **Anais...** Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2001.

PARACETAMOL. Responsável técnico: Luiz Donaduzzi. Toledo-PR: Prati-Donaduzzi, 2009. Bula de remédio.

PATEL, P.; ZED, P.J. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? **Pharmacotherapy**, v. 22, n. 7, p. 915-923, 2002.

PEREIRA, M.G. **Epidemiologia**: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

PIOTTO, F.R.S.B.; NOGUEIRA, R.M.; PIRES, O.C.; PELÓGIA, N.C.C.; POSSO, I.P. Prevalência da dor e do uso de analgésicos e anti-inflamatórios na automedicação de pacientes atendidos no Pronto-Socorro Municipal de Taubaté. **Revista Dor**, v. 10, n. 4, p. 313-317, out./dez., 2009.

RAINSFORD, K.D. The Biochemical Pathology of Aspirin-Induced Gastric Damage. **Agents and Actions**, v. 4/5, p. 326-344, 1975.

RAMOS, V.O. **A automedicação por dipirona no município de Redenção da Serra**. 2010. 23 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Pindamonhangaba. Pindamonhangaba, 2010. Disponível em: <<http://177.69.28.94:8080/jspui/bitstream/123456789/83/1/OliveiraRamos.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2013.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang & Dale Farmacologia**. Tradução da 6ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RENNEBOHM, R.M.; HEUBI, J.E.; DAUGHERTY, C.C.; DANIELS, S.R. Reye syndrome in children receiving salicylate therapy for connective tissue disease. **The Journal of Pediatrics**, v. 107, p. 877-880, 1985.

RIBEIRO, A.Q.; SEVALHO, G.; CÉSAR, C.C. Utilização prévia de antiinflamatórios não-esteroides por pacientes encaminhados para endoscopia em um hospital universitário brasileiro. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 1, p. 67-75, 2007.

RIEPE, M.W.; PHYS, D.; KASISCHKE, K.; RAUPACH, A. Acetylsalicylic Acid Increases Tolerance Against Hypoxic and Chemical Hypoxia. **Stroke**, v. 28, p. 2006-2011, 1997.

ROOMI, M.W.; KALINOVSKY, T.; IVANOV, V.; RATH, M.; NIEDZWIECKI A. A nutrient mixture prevents acetaminophen hepatic and renal toxicity in ICR mice. **Human & Experimental Toxicology**, v. 27, p. 223-230, 2008.

ROSÁRIO, N.A.; RIBEIRO, A.C. Achados clínicos da sensibilidade a analgésicos e anti-inflamatórios não-hormonais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 201-206, 2000.

ROSS, M.H.; PAWLINA, W. **Histologia**: texto e atlas. 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

RYAN, G.B.; MAJNO, G. Acute inflammation: a review. **American Journal of Pathology**, v. 86, n. 1, p. 183-276, jan. 1977.

SABBAGA, J.; OSAWA, C.; PAHL, F.H.; VELLUTINI, E.; PEREIRA, D.; CECCONELLO, I. Acute agranulocytosis after prolonged high-dose usage of intravenous dipyron - a different mechanism of dipyron toxicity? **Annals of Hematology**, v. 66, p. 153-155, 1993.

SCHAEFER, D.; MEYER, J.E.; PODS, R.; PETHE, W.; HEDDERICH, J.; SCHMIDT, C.; MAUNE, S. Endothelial and Epithelial Expression of Eotaxin-2 (CCL24) in Nasal Polyps. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 140, p. 205-214, 2006.

SCHENKEL E.P.; COSTA T.C.T.D.; KERBER L.M.; VOLPATO N.M.; CAUDURO A.; MACHADO H.N. Comercialização de medicamentos em bares/lancheiras e armazéns/fruteiras em Porto Alegre. **Revista Ciência e Cultura**, v. 20, p. 285-288, 1988.

SEAMAN, W.E.; ISHAK, K.G.; PLOTZ, P.H. Aspirin-induced Hepatotoxicity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Annals of Internal Medicine**, v. 80, n. 1, p. 1-8, jan. 1974.

SERRANO, C.; VALERO, A.; PICADO, C. Rhinitis and Asthma: One Airway, One Disease. **Archives of Bronconeumology**, v. 41, n. 10, p. 569-578, 2005.

SILVA, G.M.S.; ALMEIDA, A.C.; MELLO, N.R.S.; OLIVEIRA, R.N.; OLIVEIRA, T.B.; PEREIRA, V.N.M.; PINHEIRO, R.O. Análise da automedicação no município de Vassouras-RJ. **Infarma**, v. 17, n. 5/6, p. 59-62, 2005.

SILVA, J.A.C.; GOMES, A.L.; OLIVEIRA, J.P.S.; SASAKI, Y.A.; MAIA, B.T.B.; ABREU, B.M. Prevalência de automedicação e os fatores associados entre os usuários de um Centro de Saúde Universitário. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 27-30, jan./mar., 2013.

SOUSA, A.R.; PARIKH, A.; SCADDING, G.; CORRIGAN, C.J.; LEE, T.H. Leukotriene-Receptor Expression On Nasal Mucosal Inflammatory Cells In Aspirin-Sensitive Rhinosinusitis. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 19, p. 1493-1499, nov. 2002.

SOUSA, A.R.; PFISTER, R.; CHRISTIE, P.E.; LANE, S.J.; NASSER, S.M.; SCHMITZ-SCHUMANN, M.; LEE, T.H. Enhanced expression of cyclo-oxygenase isoenzyme 2 (COX-2) in asthmatic airways and its cellular distribution in aspirin-sensitive asthma. **Thorax**, v. 52, p. 940-945, 1997.

STARKO, K.M.; MULLICK, F.G. Hepatic and cerebral pathology findings in children with fatal salicylate intoxication: further evidence for a causal relation between salicylate and Reye's syndrome. **The Lancet**, v. 12, p. 326-329, fev. 1983.

SZCZEKLIK, A.; SANAK, M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. **European Journal of Pharmacology**, v. 533, p. 145-155, 2006.

TAKIJA, C.M.; BOROJEVIC, R. Hepatócito. In: CARVALHO, H.F.; COLLARES-BUZATO, C.B. (Org.). **Células: uma abordagem multidisciplinar**. Barueri, SP: Manole, 2005. p. 146-155.

TERR, A.I. Inflamação. In: PARSLow, T.G.; STITES, D.P.; TERR, A.I.; IMBODEN, J.B. **Imunologia Médica**. 10ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 163-175.

TIERLING, V.L.; PAULINO, M.A.; FERNANDES, L.C.; SCHENKEL, E.L.; MENGUE, S.S. Nível de conhecimento sobre a composição de analgésicos com ácido acetilsalicílico. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 223-227, 2004.

TORTORA, G.J.; GRABOWSKI, S.R. **Princípios de anatomia e fisiologia**. Tradução da 9ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

ULSHEN, M.H.; GRAND, R.J.; CRAIN, J.D.; GELFAND, E.W. Hepatotoxicity with encephalopathy associated with aspirin therapy in rheumatoid arthritis. **The Journal of Pediatrics**, v. 93, n. 6, p. 1034-1037, dez. 1978.

VIANNA, C.A.; GONZÁLES, D.A.; MATIJASEVICH, A. Utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de doenças cardiovasculares: um estudo de base populacional. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 6, p. 1122-1132, jun. 2012.

VON BAHTEN, L.C.; NICOLUZZI, J.E.; OLANDOSKI, M.; PANTANALI, C.A.R.; SILVA, R.F.K.C. Trauma abdominal fechado: análise dos pacientes vítimas de trauma hepático em um Hospital Universitário de Curitiba. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, p. 316-320, nov./dec. 2005.

WETLI, C.V. (Org.). Pathology of drug abuse. In: KARCH, S.B. (Org.). **Drug Abuse Handbook**. Nova York: CRC Press, 1998. p. 91.

YEOMANS, N.D.; ST. JOHN, D.J.B.; DE BOER, W.G.R.M. Regeneration of gastric mucosa after aspirin-induced injury in the rat. **Digestive Diseases**, v. 18, n. 9, set. 1973, p. 773-780.

YOUSEF, M.I.; OMAR, S.A.M.; EL-GUENDI, M.I.; ABDELMEGID, L.A. Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, p. 3246-3261, 2010.

ZAHER, H.; BUTERS, J.T.M.; WARD, J.M.; BRUNO, M.K.; LUCAS, A.M.; STERN, S.T.; COHEN, S.D.; GONZALEZ, F.J. Protection against Acetaminophen Toxicity in CYP1A2 and CYP2E1 Double-Null Mice. **Toxicology And Applied Pharmacology**, v. 152, p. 193-199, 1998.

ZEMBOWICZ, A.; MASTALERZ, L.; SETKOWICZ, M.; RADZISZEWSKI, W.; SZCZEKLIK, A. Histological spectrum of cutaneous reactions to aspirin in chronic idiopathic urticaria. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 31, p. 323-329, 2004.

GLOSSÁRIO

Ácido succínico desidrogenase: flavoproteína mitocondrial que atua no ciclo do ácido cítrico e na cadeia transportadora de elétrons, que separa os *trans*-H⁺ da molécula de succinato.

Acidose: a condição na qual o pH do sangue é menor que 7,35. Também conhecida como acidemia. A acidose metabólica caracteriza-se pela diminuição da concentração de bicarbonato no sangue.

Anafilaxia: forma sistêmica extrema de hipersensibilidade imediata em que os mediadores do mastócito ou do basófilo causam broncoconstrição, edema tissular massivo e colapso cardiovascular.

Angina pectoris: é um desconforto visceral no tórax que é um resultado de uma isquemia miocárdica transitória.

Anticorpo monoclonal: anticorpo específico para um antígeno e produzido por um hibridoma de célula B (linhagem celular resultante da fusão de uma única célula B normal com uma linha imortalizada de tumor de célula B). Os anticorpos monoclonais são amplamente usados em pesquisa, em diagnóstico clínico e em terapia.

Antimicótico: também chamados antifúngicos, são fármacos da classe dos antimicrobianos, utilizados no tratamento de infecções fúngicas.

Aplasia medular: disfunção da medula óssea, em que observa-se queda severa ou parada total da hematopoiese de um modo geral.

Autacoide: são hormônios de ação local (parácrina), com tempo de sobrevivência breve, que atua nos processos inflamatórios e alérgicos.

Automedicação: ato de administrar remédio sem prescrição médica, sendo que a seleção e o uso de medicamentos são realizados por indivíduos inaptos para tal, com o objetivo de curar patologias ou a diminuir seus sintomas.

β-oxidação: processo no qual o ácido graxo é degradado pela formação sequencial de unidades de dois átomos de carbono.

Bradicinina: é uma cinina que promove a vasodilatação das arteríolas e o aumento da permeabilidade vascular, além de ser um mediador da dor.

Cadeia transportadora de elétrons: sequência de moléculas carreadoras de elétrons, na membrana mitocondrial interna, que passam por oxidação e redução, enquanto bombeiam íons hidrogênio através da membrana. Ocorre, então, síntese de ATP quando o íon hidrogênio volta a difundir-se para a matriz mitocondrial, por meio de canais especiais para este íon.

Cálice: qualquer divisão côncava da pelve renal.

Ciclo do ácido cítrico: série de reações bioquímicas que ocorre na matriz das mitocôndrias, na qual os elétrons são transferidos para coenzimas, com formação de dióxido de carbono. Os elétrons transportados pelas coenzimas entram para a cadeia de transporte de elétrons, o que gera grandes quantidades de ATP.

Citocinas: proteínas produzidas por muitos tipos diferentes de célula que medeiam as reações imunes e inflamatórias. Nas respostas imunes inatas, as citocinas são produzidas por macrófagos e células NK e nas respostas imunes adaptativas principalmente pelos linfócitos T.

Citocromo: proteína com um grupo contendo ferro (heme) capaz de alternar entre a forma reduzida (Fe^{2+}) e a forma oxidada (Fe^{3+}).

Complemento: grupo de, pelo menos, 20 proteínas normalmente inativas, encontradas no plasma, que formam um componente de resistência e de imunidade inespecíficas, por produzirem citólise, inflamação e opsonização.

Condroitin sulfatado: um dos glicosaminoglicanos que formam a substância fundamental, constituído de ácido D-glicurônico e D-galactosamina, que interage fortemente com o colágeno.

Corpos cetônicos: substâncias produzidas, primeiramente, durante o catabolismo excessivo de triglicerídeos, como acetona, ácido acetoacético e ácido β -hidroxibutírico.

Coxibes: medicamentos que constituem a classe dos AINEs, os quais são seletivos na inibição da isoforma 2 da enzima COX (COX-2).

Dislipidemia: presença de níveis elevados ou anormais de lipídios e/ou lipoproteínas no sangue, devido a um distúrbio no metabolismo dos lipídeos. É um fator inicial e responsável pela progressão da síndrome metabólica.

Dismenorreia: menstruação dolorosa.

Edema: acúmulo anormal de líquido intersticial. O angioedema corresponde a um edema vascular.

Eicosanoides: hormônios locais derivados de um ácido graxo com 20 carbonos (ácido araquidônico); dois tipos importantes são as prostaglandinas e os leucotrienos.

Endereçamento (*homing*): mecanismo pelo qual neutrófilos, linfócitos, monócitos e outras células circulantes no sangue deixam um vaso sanguíneo para entrar no tecido conjuntivo ou em um órgão ou tecido linfóide. O endereçamento ocorre em duas etapas: adesão mediada por selectinas e rolamento de uma célula sobre a superfície de uma célula endotelial; e migração celular transendotelial mediada por integrinas. O endereçamento tem um papel significativo nas reações imunológicas e inflamatórias, metástases e morfogênese tecidual.

Endósteo: a membrana que reveste a cavidade medular dos ossos, consistindo em células osteoprogenitoras e osteoclastos dispersos.

Eritropoiese: o processo pelo qual são formados os eritrócitos (glóbulos vermelhos do sangue).

Esteatose: é o acúmulo de triglicerídeos, que leva a um aumento absoluto dos lipídeos intracelulares. No fígado, a esteatose leva a um quadro de hepatomegalia, tornando o órgão amarelado, mole e gorduroso.

Exantema: erupção cutânea ruborizada, geralmente ocorrendo no início do processo de doenças agudas.

Fibras: um dos elementos formadores da Matriz Extracelular, são formadas por proteínas que se polimerizam formando estruturas muito alongadas. Existem três tipos de fibras: fibras colágenas, fibras elásticas e fibras reticulares.

Formação pseudo-acinar: num processo regenerativo dos hepatócitos, corresponde a organização tecidual semelhante à uma glândula acinosa.

Fosfolipase A2: enzima que catalisa a hidrólise de fosfolipídeos como a fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina da membrana plasmática para gerar ácido araquidônico, que será substrato para a produção de eicosanoides.

Fosseta: invaginações ou poros da mucosa glandular do estômago que tem como função aumentar a superfície de contato com o alimento.

Giro: uma das dobras do córtex cerebral. Também chamado de circunvolução.

Glicocorticoides: hormônios secretados pelo córtex da glândula adrenal, especialmente o cortisol, que influencia o metabolismo da glicose.

Gliconeogênese: a síntese de glicose a partir de determinados aminoácidos ou de lactato.

Glutationa: um tripeptídeo composto de cisteína, glutamina e glicina. A glutaciona é um antioxidante endógeno intracelular e também é necessário para algumas reações de biotransformação de fase II.

Gota: distúrbio metabólico que acomete principalmente homens, cujas manifestações clínicas incluem artrite aguda e crônica, depósitos de ácido úrico em torno das articulações e nas próprias articulações e pele (tofus), cálculos renais e, na maioria dos pacientes, hiperuricemia.

Haploide: tendo a metade do número de cromossomas, encontrado caracteristicamente nas células somáticas de um organismo; característica dos gametas maduros. Simbolizado por *n*.

Hematopoiese: desenvolvimento de células sanguíneas maduras, incluindo os eritrócitos, os leucócitos e as plaquetas das células-tronco pluripotenciais na medula óssea e no fígado fetal.

A hematopoiese é regulada por vários fatores diferentes de crescimento de citocinas produzidos pelas células do estroma da medula óssea, células T e outros tipos de células.

Hilo: uma área, depressão ou cripta, por onde vasos sanguíneos e nervos entram ou saem de um órgão.

Icterícia: pigmentação amarela da pele, das escleróticas e das membranas mucosas produzidas pela hiperbilirrubinemia.

Idiosincrasia: comportamento peculiar de um indivíduo ou grupo.

Imunoglobulina: proteínas globosas produzidas pelos linfócitos B ou pelos plasmócitos, responsáveis por mediar respostas imunológicas, marcando os possíveis agentes estranhos presentes no corpo. São elas: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM.

Incidência: número de novos casos de um evento, em uma população definida, em um período de tempo específico.

Inflamação: resposta protetora localizada à lesão tecidual, organizada para destruir, dissolver ou limitar o agente infeccioso ou o tecido lesado; caracterizada por vermelhidão, dor, calor, tumefação e, por vezes, perda da função.

Lactato: produto final da glicólise anaeróbia.

Leucopenia: redução no número de leucócitos no sangue.

Leucotrieno: tipo de eicosanoide produzido pelos basófilos e mastócitos; atua como hormônio local, produz permeabilidade vascular aumentada e atua como agente quimiotático para os fagócitos, na inflamação tecidual.

Matriz Extracelular: principal constituinte do Tecido Conjuntivo, é constituída de diferentes combinações de proteínas fibrosas e de substância fundamental.

Megacariopoiese: o processo pelo qual são formados os megacariócitos (células produtoras de plaquetas).

Meia-vida plasmática: tempo necessário para as concentrações plasmáticas ou a quantidade de fármaco no corpo serem reduzidas em 50%.

Mesotélio: a camada de epitélio pavimentoso simples que reveste as membranas serosas.

Microvilosidades: projeções digitiformes microscópicas da membrana plasmática das células que aumentam a área da superfície para a absorção, especialmente no intestino delgado e no túbulo contorcido proximal do rim.

Nefrite intersticial aguda: é uma síndrome clinicopatológica que se caracteriza pelo início súbito de sinais clínicos de disfunção renal associados a um infiltrado proeminente de células inflamatórias no interstício renal.

Nefropatia: lesão ou doença do rim.

Neuroglia: células do sistema nervoso que desempenham funções de suporte. A neuroglia do sistema nervoso central é representada pelos astrócitos, oligodendrócitos, micróglia e células endoteliais; a neuroglia do sistema nervoso periférico é representada pelas células de Schwann e células satélites. Também chamadas de células da glia.

Neutropenia: valores diminuídos de neutrófilos no sangue, refletidos pela produção diminuída de neutrófilos, ou sequestro e destruição periférica elevados.

Osteoartrite: é o distúrbio osteoarticular mais comum, é caracterizada pela falência articular total com deterioração na maioria das estruturas articulares, incluindo cartilagem, osso, músculo, sinóvia e cápsula articular. O aspecto cardinal é a perda progressiva da cartilagem articular com remodelação associada do osso subcondral.

p-aminofenol: molécula de fenol com um resíduo amínico na porção *para*.

Pancitopenia: diminuição global de elementos celulares do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas).

Parácrino: hormônio local, que atua sobre as células vizinhas, sem entrar na corrente sanguínea. Um exemplo é a histamina.

Parênquima: as partes funcionais de um órgão, em oposição ao tecido que forma seu estroma ou arcabouço.

Peritônio: a maior serosa membrana do corpo, que reveste a cavidade abdominal e as vísceras.

Petéquia: hemorragias pontuais.

Pirazolônico: derivado da pirazolona. A dipirona é um derivado da pirazolona.

Pirose: sintoma cardinal do refluxo gastroesofágico, corresponde a uma sensação de queimação no epigastro que sobe até o tórax.

Poliploide: situação genética de núcleo celular, célula, ou organismo, em que há mais de dois conjuntos de cromossomas homólogos.

Prevalência: número ou proporção de pessoas portadoras de um evento em um particular momento.

Prevenção primária: conjunto de ações que visam evitar a doença na população, removendo os fatores causais, ou seja, visam à diminuição da incidência da doença.

Prevenção secundária: conjunto de ações que visam identificar e corrigir o mais precocemente possível qualquer desvio da normalidade, de forma a colocar o indivíduo de imediato na situação saudável, ou seja, têm como objetivo a diminuição da prevalência da doença.

Prostaciclina: prostaglandina I₂ (PGI₂) que atua nas células musculares lisas para induzir a vasodilatação, deste modo aumentando o fluxo sanguíneo e diminuindo o contato das plaquetas com a parede vascular. PGI₂ também promove a produção de AMP cíclico nas plaquetas, inibindo a ativação e agregação plaquetária.

Prodrômica: conjunto de sinais e sintomas que prenunciam uma doença ou uma alteração da normalidade orgânica.

Quimiocinas: uma grande família de citocinas, de peso molecular baixo e estruturalmente homóloga, que estimula o movimento dos leucócitos e regula a migração dos leucócitos do sangue para os tecidos.

Reação Adversa ao Medicamento: qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.

Rename: A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) é uma publicação do Ministério da Saúde com os medicamentos para combater as doenças mais comuns que atingem a população brasileira. Os estados utilizam a Rename para elaborar suas listas de assistência farmacêutica básica.

Rugas: grandes dobras na mucosa de órgão oco vazio, como o estômago.

Serosa: camada mais externa de um órgão que não se abre para o exterior, formada por uma membrana também chamada serosa.

Síndrome de Lyell: também chamada de Necrólise Epidérmica Tóxica, é uma lesão dermatológica rara, embora de extrema gravidade, caracterizada pelo aparecimento súbito de febre elevada, sinais de toxicidade sistêmica e exfoliação mucocutânea intensa.

Síndrome de Steven-Johnson: eritema multiforme maior, que acomete o tegumento e as mucosas oral, anal, genital e ocular. Pode evoluir para a necrólise epidérmica tóxica.

Sinusoide: são capilares descontínuos, caracterizados por um revestimento endotelial e lâmina basal incompletos, com espaços entre e dentro das células endoteliais. São encontrados onde a relação entre o sangue e o parênquima do órgão é íntima (fígado e baço, por exemplo).

Substância fundamental: mistura complexa altamente hidratada de moléculas aniônicas (glicosaminoglicanos e proteoglicanos) e glicoproteínas multiadesivas, forma, junto com as fibras, a Matriz Extracelular.

Sulcos: no cérebro, são as delimitações dos giros.

Trombocitopenia: consiste na produção diminuída de plaquetas (a contagem de plaquetas é menor que 150000/ μ L).

Tromboxano: agonista plaquetário, o tromboxano A₂ é um produto citosólico das plaquetas, produzido a partir da clivagem do ácido araquidônico pela COX. Promove vasoconstrição, sendo rapidamente degradado em seu subproduto inerte, o tromboxano B₂.