

Abordagens dos principais citoprotetores gástricos utilizados em terapêutica

Approach of the main gastric cytoprotectives used in therapeutical

Miriam Elias Cavallini^{1*}, Marlus Chorilli^{1,2}, Marina Rachel Araujo³ & Nelson Adami Andreollo⁴

RESUMO – Os dados prevalentes de úlcera gástrica desenvolvida em pacientes com artrite e tratados com fármacos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) tem aumentado nos últimos tempos. A fisiopatologia das lesões pépticas, por outro lado, pode ser considerada como um desequilíbrio entre os fatores agressivos (ácido, pepsina, infecção por *Helicobacter pylori*) e as defesas locais da mucosa, a secreção de bicarbonato, muco e prostaglandinas (PG). Embora o tratamento seja dirigido mais frequentemente para a redução de fatores agressivos, ele pode também fortalecer as defesas mucosas do estômago e duodeno com os chamados agentes citoprotetores. Além disso, outras etiologias não menos importantes das lesões gástricas são a infecção por *H. pylori* e os AINEs. Diante da confirmação da presença do *H. pylori* nas úlceras gástricas, é importante que seja instituída uma combinação apropriada de terapia antimicrobiana. Os tratamentos atuais são dirigidos para a redução dos fatores agressivos e para o fortalecimento das defesas das mucosas do estômago e duodeno com os agentes citoprotetores. Os fármacos que reduzem a secreção gástrica de ácido (antagonistas de receptores H₂ e os inibidores da bomba de prótons da célula parietal) promovem a cicatrização e tem sido bastante utilizados. Os agentes citoprotetores gástricos (bismuto coloidal e o agonista de prostaglandina misoprostol) e os antiácidos também têm eficácia comprovada na literatura.

PALAVRAS-CHAVE – Lesões pépticas, citoprotetores gástricos, misoprostol.

SUMMARY – The prevalent data of gastric ulcer developed in patients with arthritis and treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have increased in the last times. The physiopathology of the peptic injuries, on the other hand, can be considered as an unbalance between the aggressive factors (acid, pepsin, infection by *Helicobacter pylori*) and the local mucous membrane defenses, the bicarbonate secretion, mucous and prostaglandins (PG). Although the treatment is most frequent to the reduction of aggressive factors, it also fortify the mucous defenses in the stomach and duoden with the cytoprotectives agents. Besides, other etiologies not less important of the gastric injuries, were the infection through the *H. pylori* and the NSAIDs. The *H. pylori* presence in the gastric ulcers is important to institute an appropriate antimicrobial therapy. The current treatments were directed to aggressive reduction factors as well to fortify the stomach and duoden defenses with cytoprotectives agents. The drugs that reduce the acid gastric secretion (H₂ antagonists receptors and the protons bomb inhibitors of the parietal cell) promotes the cicatrization and have been sufficiently used. The agent gastric cytoprotectives (colloidal bismuth and the agonist of prostaglandin misoprostol) and the antiacids also be effectiveness proven in literature.

KEYWORDS – Peptic injuries, gastric cytoprotectives, misoprostol.

INTRODUÇÃO

A literatura especializada mostra que trezentos milhões de pessoas no mundo utilizam os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), sendo que 1,2% da população dos Estados Unidos ingerem estes agentes diariamente, consumindo mais de 40 bilhões de comprimidos de ácido acetilsalicílico. Também são estimadas cem milhões de prescrições de AINEs anualmente (Bateman, 1994; Paulus, 1985).

Estima-se que o número de pessoas com idade maior que 65 anos será de aproximadamente 750 milhões até o ano 2050. Esse aumento irá influenciar na pressão econômica sob os sistemas de saúde. Atualmente, pessoas idosas contabilizam 60% dos gastos com saúde, acarretando 35% em internações hospitalares e 47% nos

hospitais-dia. Oito por cento da população idosa apresenta pelo menos uma doença crônica, sendo que a maioria apresenta duas. O consumo de medicamentos aumenta com a idade, principalmente devido ao aumento do número de doenças (Bernardes *et al.*, 2005; Bateman, 1994; Paulus, 1985).

O uso de vários medicamentos pode complicar o diagnóstico e o tratamento das doenças digestórias, podendo também causar sintomas e distúrbios gastrintestinais. Vale salientar que as doenças digestórias são causas importantes de morbidade e mortalidade no idoso (Bernardes *et al.*, 2005; Schneider, 1999).

A proporção de pacientes idosos que apresentam sangramento no trato gastrintestinal superior aumentou no século passado. Esse aumento não pode ser explicado somente pelas mudanças demográficas (Allan

Recebido em 29/9/2006

¹Curso de Farmácia - Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Metodista de Piracicaba

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP

³Núcleo de Medicina e Pesquisa Experimental - Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

⁴Programa de Pós-Graduação em Cirurgia - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

& Dykes, 1976). É importante salientar que 35 a 45% de todos os casos de ocorrência de sangramento no trato gastrointestinal superior ocorre com pessoas com idade superior a 60 anos, sendo que as mulheres representam 60% desses casos (Bernardes *et al.*, 2001; Silvester *et al.*, 1981; Schiller *et al.*, 1970).

Estes dados são muito importantes, uma vez que o aumento da idade é diretamente relacionado com o aumento da taxa de hospitalização por hemorragias no trato gastrointestinal superior (Menon *et al.*, 2005; Longstreth, 1995; Allan & Dykes, 1976).

Na população de pacientes com artrite reumatóide, estima-se 20.000 hospitalizações e 2.600 mortes por ano, devido à toxicidade relacionada aos AINEs. Extrapolando estes dados para toda a população usuária de AINEs nos Estados Unidos, mais de 100.000 hospitalizações e 10.000 a 20.000 mortes por ano são decorrentes de complicações gastrointestinais relacionadas aos AINEs, com um custo que excede 4 bilhões por ano (Fries, 1991).

Os riscos de úlcera e lesões gástricas agudas para pacientes que utilizam apenas um AINE é relativamente baixo e de difícil quantificação. Estas estimativas são resultados de estudos sobre dados de hospitalização (através de casos controlados), examinando as complicações das úlceras relacionadas aos AINEs e estudos endoscópicos que detectam até mesmo lesões assintomáticas, pouco prejudiciais (Barrison, 1991; McCarthy, 1989).

Assim como nos pacientes com mais de 60 anos, também em jovens pode ocorrer casos de lesões gástricas por AINEs (Fegadolli *et al.*, 2006; Vreeburg *et al.*, 1997; Segal & Cello, 1997).

Embora as erosões provavelmente sejam as precursoras da úlcera péptica, a possibilidade da progressão para uma lesão mais significativa é indefinida. Estudos endoscópicos de pacientes reumáticos que receberam por um longo período terapia com AINEs confirmaram uma incidência alta de danos gástricos e duodenais. Os registros mostraram desenvolvimento de úlceras pépticas em 17% e erosões em 40% dos pacientes, enquanto que para as úlceras duodenais os registros foram de 4% e erosões em 13% (Allan & Dykes, 1976).

Resumidamente, estima-se que 13% de pacientes com artrite e tratados com AINEs desenvolvem úlcera gástrica, sendo que estes dados não são distintos entre úlceras induzidas por AINEs versus úlceras induzidas por *Helicobacter pylori* exacerbadas pelos AINEs (McCarthy, 1989).

A fisiopatologia das lesões pépticas, por outro lado, pode ser considerada como um desequilíbrio entre os fatores agressivos (ácido, pepsina, infecção por *H. pylori*) e as defesas locais da mucosa, a secreção de bicarbonato, muco e prostaglandinas (PG). Embora o tratamento seja dirigido mais frequentemente para a redução de fatores agressivos, ele pode também fortalecer as defesas mucosas do estômago e duodeno com os chamados agentes citoprotetores (McCarthy, 1989).

Além disso, outras etiologias não menos importantes das lesões gástricas são a infecção por *H. pylori* e os AINEs. Diante da confirmação da presença do *H. pylori* nas úlceras gástricas, é importante que seja instituída uma combinação apropriada de terapia antimicrobiana (Brunton, 1996).

Desenvolvimento

Farmacologia celular da secreção gástrica

Segundo Silva (1998), a redução da acidez gástrica, em termos de regulação fisiológica da secreção de ácido pela célula parietal, divide-se em três vias:

- a) estimulação neural via nervo vago;
- b) estimulação endócrina via gastrina liberada pelas células G antrais;
- c) estimulação parácrina pela liberação local de histamina.

A estimulação vagal da ação da gastrina estimula a liberação de histamina, que por sua vez, ativa os receptores H_2 da célula parietal ligados à estimulação de adenililciclase, causando a ativação da via de AMP cíclico (Rang *et al.*, 2001).

Os inibidores covalentes de H^+K^+ -ATPase, tais como o omeprazol, inibem a secreção ácida, a via final comum na secreção gástrica de ácido. As prostaglandinas (PGs), inibindo a atividade de adenililciclase estimulada por histamina na célula parietal, reduzem a atividade pela via dependente de AMP cíclico (AMPC) evocada por histamina, reduzindo portanto a secreção ácida. As PGs também estimulam a secreção de muco e bicarbonato pelas células epiteliais superficiais adjacentes, contribuindo para os efeitos citoprotetores de PGs endógenas da série E e para os efeitos protetores de análogos estáveis das PGE_1 , tais como o misoprostol. A importância do papel das PGs na citoproteção é manifestada pelos efeitos ulcerogênicos dos AINEs (Cavallini, 2002; Brunton, 1996).

Histórico das prostaglandinas

Em 1930, dois médicos ginecologistas americanos, Kurzrok e Lieb, observaram que fatias do útero humano se relaxavam ou se contraíam quando expostas ao sêmen humano. Anos após, Goldblatt, na Inglaterra e Von Euler, na Suécia, descreveram, independentemente, as atividades contráteis da musculatura lisa e vasodressora no líquido seminal e glândulas reprodutoras acessórias. Von Euler descreveu a substância ativa como um ácido lipossolúvel, denominando-o como "prostaglandina" (Von Euler, 1973).

Mais de 20 anos se passaram antes da demonstração de que a PG era, na verdade, uma família de compostos típicos e, as estruturas de duas delas – prostaglandina E1 (PGE_1) e prostaglandina F1 α ($PGF_{1\alpha}$) – foram esclarecidas em 1962. Pouco tempo depois, mais prostaglandinas foram caracterizadas e estas, ao contrário das outras, eram ácidos carboxílicos insaturados de vinte carbonos com um anel de ciclopentano. Finalmente, quando a estrutura global das prostaglandinas tornou-se conhecida, sua relação com os ácidos graxos essenciais foi esclarecida (Cavallini, 2002).

Em 1964, Bergström e colaboradores e Van Dorp e associados conseguiram sintetizar PGE_2 a partir do ácido araquidônico, usando homogenatos da vesícula seminal do carneiro (Samuelsson, 1972).

Classificação terapêutica dos citoprotetores

Diante da compreensão dos mecanismos que contribuem para o desenvolvimento da úlcera e particularmente de secreção gástrica de ácido, existem inúmeras estratégias terapêuticas, conforme a **Tabela I**.

TABELA I
Classificação dos citoprotetores gástricos
 (adaptado de Brunton, 1996)

Classificação	Medicamentos
Antiácidos	Hidróxidos (alumínio/magnésio); bicarbonato de sódio; carbonato de cálcio; silicatos; fosfatos
Agentes citoprotetores	Sucralfato; bismuto coloidal
Antagonista de receptor H ₂	Cimetidina; ranitidina; famotidina; nizatidina
Antagonistas muscarínicos	Pirenzepina e telenzepina
Agonista de prostaglandina	Misoprostol
Inibidores de H ⁺ K ⁺ -ATPase	Omeprazol; pantoprazol; lansoprazol; rabeprazol; esomeprazol

Omeprazol

A bomba de prótons (H⁺K⁺-ATPase) é o mediador final da secreção de ácidos da membrana apical da célula parietal; portanto, como é específica das células parietais, vários inibidores específicos foram desenvolvidos para ela. Uma família de benzimidazóis substituídos foi inicialmente descoberta e um destes compostos é o omeprazol, que foi liberado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso clínico nos Estados Unidos (Barradell *et al.*, 1992; McTavish *et al.*, 1991; Lindberg, 1990).

Estes agentes inibem a secreção de ácido a qualquer nível desejado e são considerados citoprotetores. São muito utilizados em pacientes com úlcera péptica não controlada pelos antagonistas H₂. Em pH neutro, o omeprazol é quimicamente estável, lipossolúvel, base fraca, sem atividade inibidora. São estas bases fracas neutras que atingem as células parietais do sangue e se difundem para os canaliculos secretores, onde se tornam protonadas e, portanto, são retidas. O agente protonado se rearranja para formar um ácido sulfênico e uma sulfenamida. A sulfenamida interage de forma covalente com os grupamentos sulfidríla em pontos críticos no domínio extracelular (luz) da H⁺K⁺-ATPase da superfície da membrana (Cavallini, 2002).

Assim, o omeprazol deve ser considerado pró-fármaco que precisa ser ativado para ser eficaz. A sua administração resulta na inibição permanente da atividade *in vivo* da enzima e a secreção de ácido retorna apenas após a inserção de novas moléculas de H⁺K⁺-ATPase na membrana luminal. (Lindberg *et al.*, 1990; McTavish *et al.*, 1991).

Os efeitos farmacológicos e farmacocinéticos do omeprazol resultam da redução da secreção gástrica através de mecanismo de ação altamente seletivo, produzindo inibição específica da enzima H⁺K⁺-ATPase (bomba de prótons) nas células parietais, não possuindo ação sobre receptores da acetilcolina e histamina. Portanto, produz apenas alterações pequenas no volume de suco gástrico, na secreção de pepsina e não afetam a motilidade gástrica. Como é um inibidor irreversível de H⁺K⁺-ATPase provoca uma inibição dose-relacionada da secreção gástrica do ácido, que persiste após o seu desaparecimento no plasma (McTavish *et al.*, 1991).

É importante frisar que, embora seja estável em pH neutro, ele é destruído pelo ácido intragástrico. Portanto, se microgrânulos forem rompidos, por exemplo, e se o paciente mastigar ou esmagar o comprimido revestido, o pH neutro da boca e do esôfago destruirá tais microgrânulos e a substância será degradada pelo ácido do estômago (McTavish *et al.*, 1991).

Assim, uma das recomendações ao paciente é que os comprimidos não devam ser esmagados nem mastigados e nos casos de pacientes que apresentam dificuldades de deglutição, dispersem os comprimidos em meio copo de água sem gás ou com suco de fruta, mexendo até se desintegrar. Nestes casos, a dispersão deve ser ingerida ou administrada através de sonda nasogástrica em até trinta minutos (Cavallini, 2002).

A absorção do omeprazol ocorre no intestino delgado e é geralmente completada entre 3-6 horas. A ingestão concomitante de alimentos não influi na sua biodisponibilidade (Rang *et al.*, 2001).

A taxa de ligação protéica é de aproximadamente 95%. É completamente metabolizado, principalmente no fígado, no sistema citocromo P450, sendo seus metabólitos desprovidos de ação significativa na secreção ácida. Aproximadamente 80% da dose administrada é excretada como metabólitos na urina e o restante é encontrado nas fezes (Rang *et al.*, 2001; Silva, 1998).

Quando em dose terapêuticamente adequada, como por exemplo, 20 mg/dia, por 7 dias, o omeprazol consegue reduzir a produção diária de ácido em mais de 95% (Cavallini, 2002).

A administração prolongada de doses muito altas em animais de laboratório pode causar hiperplasia das células mucosas oxínticas, supostamente devido aos efeitos tróficos da gastrina destas células (McTavish *et al.*, 1991).

Efeitos colaterais

O omeprazol é geralmente bem tolerado e o tratamento de pacientes que requerem doses de 60 a 360mg por dia, por até 6 anos, não causou efeitos colaterais graves. Cerca de 1,5 a 3% dos pacientes que tomam omeprazol sofrem efeitos gastrintestinais, incluindo náuseas, diarreia e cólicas abdominais. Os efeitos do SNC (por exemplo, cefaléia, tontura, sonolência) têm sido relatados menos freqüentemente (Brunton, 1996).

Usos terapêuticos

O omeprazol promove a cicatrização de úlceras pépticas de esôfago, estômago e duodeno. A sua importância particular refere-se ao tratamento de pacientes que não respondem adequadamente a antagonistas de receptor H₂. É especialmente indicado na síndrome de *Zollinger-Ellison* e, para tanto, exige-se a administração de pelo menos 60 a 70mg/dia (Rang *et al.*, 2001).

Além das úlceras pépticas, o omeprazol é também utilizado no tratamento de esofagite de refluxo, com excelentes resultados (Brunton, 1996).

Misoprostol

A capacidade de vários análogos das PGs de controlar e prevenir a ocorrência da ulceração gástrica, conhecida como citoproteção, é uma propriedade terapêutica muito importante. Os análogos da PGE₁ (misoprostol) e da PGE₂ têm sido estudados clinicamente, uma vez que são predominantemente sintetizados pela mucosa gástrica, inibindo a secreção de ácido e estimulando a secreção de muco e bicarbonato (Rang *et al.*, 2001).

Assim, a administração de PGs protege a mucosa gástrica de animais contra várias agressões ulcerogênicas. As propriedades ulcerogênicas de AINEs, que inibem a síntese de PGs, interferem no funcionamento gástrico normal e portanto, vários análogos de PGs lentamente metabolizados, foram desenvolvidos e testados em seres humanos (Brunton, 1996)

• Efeitos terapêuticos

O misoprostol foi muito utilizado para administração oral na profilaxia das úlceras gástricas nos pacientes sob risco de desenvolver tais lesões, durante o tratamento prolongado com AINEs. Quando é administrado em doses que suprimem a secreção ácida do estômago, parece cicatrizar as úlceras gástricas com eficácia comparável à dos antagonistas H_2 ; no entanto, no alívio da dor ulcerogênica e na cicatrização das úlceras duodenais não têm sido obtidos bons resultados. Ele também pode ser benéfico na profilaxia da rejeição do transplante renal e na insuficiência renal causada pelos AINEs (Moran, 1990).

Em outras circunstâncias, o misoprostol pode também ser utilizado, como: no armazenamento e transfusão de plaquetas (a PGE₁ e a PGI₂ são valiosas para facilitar a coleta e o armazenamento das plaquetas sanguíneas para transfusão terapêutica, além de substituir a heparina durante a diálise renal em pacientes que apresentam contra-indicação ao uso da heparina); na impotência (produzindo ereção parcial ou completa nos pacientes impotentes que não apresentam distúrbios do sistema vascular ou lesão dos corpos cavernosos); aumento do fluxo sanguíneo pulmonar (estas PGs são usadas para aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar e a oxigenação do sangue nos lactentes com cardiopatias congênitas que limitam o fluxo sanguíneo pulmonar ou sistêmico); em abortos retidos (seu efeito colateral principal é a indução da contração uterina, apresentando portanto, grande potencial abortivo) (Brunton, 1996; Campbell & Halushka, 1996).

O misoprostol é rapidamente absorvido com concentrações sanguíneas máximas detectadas em 30 minutos. É convertido em ácido misoprostol ativo com meia-vida de 30 a 60 minutos (Silva, 1998).

A ligação às proteínas plasmáticas é inferior a 90% e tem concentração independente da faixa terapêutica. Estudos comprovaram que 73% dos metabólitos inativos são excretados na urina e 15% são excretados nas fezes, após oito horas da administração oral (Rang *et al.*, 2001).

A dose oral recomendada de misoprostol para adulto, para promover a cicatrização de úlceras, é 200µg 4 vezes ao dia. A segurança e eficácia em pacientes abaixo de 18 anos ainda não foram estabelecidas (Monk & Clissold, 1987; Walt, 1987).

• Efeitos colaterais

Doses orais eficazes de misoprostol causam diarreia em até 30% dos pacientes em doses terapêuticas, limitando muitas vezes o seu uso. Também pode ocasionar cólicas abdominais (Silva, 1998).

O misoprostol é abortífero em potencial e não deve, portanto, ser administrado a gestantes ou mulheres que podem estar grávidas, sendo este um fator importantíssimo que pode também limitar o seu uso (Collins, 1990).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A administração crônica de AINEs pode causar erosões na mucosa gastroduodenal em aproximadamente 35 - 60% dos pacientes, úlceras gástricas ou duodenais em 10 - 25% e complicações severas, como hemorra-

gias ou perfurações gastrointestinais em menos que 1% dos pacientes (Schmassmann, 1998).

Os AINEs têm um mecanismo de ação primário sobre as enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), inibindo a produção de PGs (Rang *et al.*, 2001).

A inibição da COX-2 parece mediar, pelo menos em parte, as ações antipirética, analgésica e antiinflamatória dos AINEs, porém a inibição simultânea da COX-1 provoca efeitos colaterais indesejáveis, principalmente os que levam às úlceras gástricas resultantes da produção reduzida de PGs. Variabilidades individuais nas respostas aos efeitos dos AINEs existem; no entanto, a causa exata desta variabilidade não é totalmente compreendida. Há um número significativo de efeitos colaterais relatados aos AINEs, mas a resposta individual dos pacientes ainda é o mais importante (Brooks, 1998).

Outros estudos estimam que 15 a 35% de todas as complicações de úlceras pépticas são devidas aos AINEs. Além do mais, apenas nos Estados Unidos, há uma estimativa de 41.000 hospitalizações e 3.300 mortes anuais que são atribuídas aos AINEs (Griffin, 1998).

A literatura específica enfatiza que estudos em humanos comprovaram que úlceras gástricas foram curadas em 8 semanas com o inibidor de bomba de prótons (omeprazol) em 83% dos pacientes, quando comparados com o análogo de PG (misoprostol) em 74% dos pacientes. Além disso, efeitos colaterais como diarreia e dores abdominais foram mais comuns em pacientes medicados com o misoprostol. Considerando esses dados, o omeprazol é o tratamento de escolha para o tratamento de úlceras associadas aos AINEs, com base na sua eficácia, tolerância e segurança, na dose ideal de 20 mg, uma vez por dia. (Cavallini, 2002; Yeomans, 1998).

Outros estudos clínicos empregando o omeprazol *versus* misoprostol para o controle da úlcera induzida por AINEs convencionais mostraram boa ação destes fármacos em ações preventivas. Neste caso, o omeprazol e o misoprostol pareciam estar igualmente efetivos na prevenção da úlcera gástrica; em contraste, o omeprazol foi altamente efetivo na prevenção da úlcera duodenal, quando comparado com o misoprostol e placebo (Hawkey, 1998).

Embora o misoprostol seja eficaz em humanos na prevenção de lesões gástricas, é pouco tolerado pelos pacientes, uma vez que a maioria deles apresenta alguns efeitos colaterais, além do seu efeito abortivo, que exige maior farmacovigilância e acompanhamento clínico no âmbito hospitalar (Hawkey, 1998).

Estudos clínicos com o objetivo de avaliação de custos-benefícios na prevenção das lesões gastroduodenais provocadas pelos AINEs compararam o omeprazol e o misoprostol. O omeprazol é mais eficaz e com melhor custo-benefício quando comparado ao misoprostol no tratamento de úlceras gástricas e duodenais. No entanto, em pacientes que apresentaram apenas erosões, o misoprostol tem melhor custo-benefício quando comparado ao omeprazol (Jonsson & Wahlqvist, 1998).

REFERÊNCIAS

- Allan, R., Dykes, P. A study of the factors influencing mortality rates from gastrointestinal haemorrhage. *Q J M.* 1976 (45): 533-550.
- Barradell, L.B.; Faulds, D., Mctavish, D. Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1992 (44): 225-250.

3. Barrison, I. Prophylaxis against non-steroidal induced upper gastrointestinal side effects. *Ann Rheum Dis.* 1991 (50): 207-209.
4. Bateman, D.N. Nsaid 'S: Time to re-evaluate gut toxicity. *Lancet* 1994 (343): 1051-1052
5. Bernardes, A.C.; Chorilli, M.; Franco, Y.O. Intoxicação medicamentosa no idoso 2005 7(15): 53-61.
6. Brooks, P Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998 (104): 43S-51S.
7. Brunton, L.L. Fármacos para controle da acidez gástrica e tratamento de úlceras pépticas. In: Goodman, L.S.; Gilman, A.; Hardman, J.G. *As bases farmacológicas da terapêutica.* 9.ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996. p.663-674.
8. Campbell, W.B; Halushka, P.V. Autacóides derivados dos lipídeos - eicosanóides e fator ativador plaquetário. In: GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.; HARDMAN, J.G. *As bases farmacológicas da terapêutica.* 9.ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996. p.438 – 449.
9. Cavallini, M.E. Estudo experimental comparativo entre as lesões agudas da mucosa gástrica de ratos induzidas pela indometacina e celecoxib e a citoproteção com o uso de omeprazol e misoprostol. Tese (Doutorado). Campinas – SP 2002. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP.
10. Collins, P.W. Misoprostol: discovery, development, and clinical applications. *Med Res Rev.* 1990 (10): 149-172.
11. Fegadolli, C.; Cavallini, M.E.; Chorilli, M. O uso do diclofenaco por idosos hipertensos atendidos em uma unidade de atenção primária à saúde do município de Piracicaba – SP. In: 11º Congresso Mundial De Saúde Pública / 8º Congresso Brasileiro De Saúde Coletiva, 2006, Rio de Janeiro – RJ. Anais... ABRASCO, 2006, v.1.
12. Fries, J.F. NSAID gastropathy: The second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal.* J Rheumatol. 1991 18(suppl 28): 6-10.
13. Griffin, M.R. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med.* 1998 (104):23S-29S.
14. Hawkey, C.J. Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug - associated ulcers and erosions. *Am J Med.* 1998 3A(104): 67S-74S.
15. Higgs, G.A.; Moncada, S.; Salmon, J.A. The source of thromboxane and prostaglandins in experimental inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 1983 79(4) : 863-868.
16. Jonsson, B.; Wahlqvist, P. Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated lesions: A cost – effectiveness perspective. *Am J Med.* 1998 104: 81S-88S.
17. Lindberg, P. et al. Omeprazole: the first proton pump inhibitor. *Med Res Rev.* 1990 (10): 1-54.
18. Longstreth, G.F. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: A population - based study. *American J Gastroenterol.* 1995 (90): 206-210.
19. McCarthy, D.M. Nonsteroidal antiinflammatory drug induced ulcers: management by traditional therapies. *Gastroenterology* 1989 (96): 662-674.
20. McTavish, D.; Buckley, M.M.; Heel, R.C. Omeprazole. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1991 (42): 138-170.
21. Menon, S.Z.; Lima, A.C.; Chorilli, M.; Franco, Y.O. Reações adversas a medicamentos. *Saúde em Revista* 2005 7(16): 71-79.
22. Monk, J.P.; Clissold, S.P. Misoprostol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of peptic ulcer disease. *Drugs* 1987 (33): 1-30.
23. Moran, M. et al. Prevention of acute graft rejection by the prostaglandin E₁ analogue misoprostol in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and prednisone. *N Engl J Med.* 1990 (322): 1183-1188.
24. Paulus, H.E. FDS Arthritis advisory committee meeting: postmarketing surveillance of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1985 (28): 1168-1169.
25. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. *Farmacologia.* 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 703p.
26. Samuelsson, B. Biosynthesis of prostaglandins. *Fed Proc.* 1972 (31):1442-1450.
27. Schiller, K.F.; Truelove S.C.; Williams, D.G.: Hematemesis and melena, with special reference to factors influencing the outcome. *B M J.* 1970 (2): 7-14.
28. Schmassmann, A. Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998 (104): 43S-51S.
29. Schneider, E.L. Aging in the third millennium. *Science* 1999 (283): 796-797.
30. Segal, W.N.; Cello, J.P. Hemorrhage in the upper gastrointestinal tract in the older patient. *Am J Gastroenterol.* 1997 (92): 42-46.
31. Silva, P. *Farmacologia.* 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1314p.
32. Silverstein, F.E. et al. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding: II. Clinical prognostic factors. *Gastrointestinal Endosc.* 1981 (27): 80-93.
33. Von Euler, U.S. Some aspects of the actions of prostaglandins. The first Heymans memorial lecture. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1973 (202): 295- 307.
34. Vreeburg, E.N.; Snel, P; De Bruijine, J.W. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am. J. Gastroenterol.* 1997 (92): 236-243.
35. Walt, R.P. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med.* 1992 (327): 1575-1580.
36. Yeomans, N.D. New data on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. *Am J Med.* 1998 (104): 56S-61S.

Endereço para correspondência

Miriam Elias Cavallini
 Faculdade de Ciências da Saúde - Curso de Farmácia
 Universidade Metodista de Piracicaba
 Rodovia do Açúcar, km 156 - Campus Taquaral - CEP 13400-911 - CP 68
 E-mail: mioelias@unimep.br
 mielias@merconet.com.br