RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

REAÇÕES ADVERSAS DOS ANTAGONISTAS DA CICLOOXIGENASE – 3 (COX – 3): REVISÃO INTEGRATIVA

ADVERSE REACTIONS OF CYCLOOXYGENASE – 3 (COX – 3) ANTAGONISTS: INTEGRATIVE REVIEW

REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTAGONISTAS DE LA CICLOOXIGENASA – 3 (COX – 3): REVISIÓN INTEGRATIVA

Luan Nascimento Mesquita[1], Brenda Pinto de Moraes[2], Daniele Carvalho Miller[3], Rebeca Fontenele Pinheiro[4], Herika dos Santos Anijar[5], Igor Gonçalves de Souza[6]

e616132
https://doi.org/10.47820/recima21.v6i1.6132

PUBLICADO: 1/2025

RESUMO

Antecedentes: as reações adversas a medicamentos (RAM) que envolvem ação indireta dos antagonistas da Ciclooxigenase – 3 (COX – 3) nas demais isoenzimas são pouco documentadas nos estudos secundários da literatura científica de saúde. Objetivo: esclarecer as reações adversas indiretas que envolvem o bloqueio da isoenzima variante splicing da COX – 1. Metodologia: Trata-se de uma Revisão Integrativa, com base no acrônimo PCC e incluindo as bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Capes Periódicos, *Google Scholar*, *ScienceDirect* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*. Utilizou-se como descritores termos de interesse encontrados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e no Descritores das Ciências da Saúde (DeCS). Resultados: Foram localizados 9 estudos, sendo há 3 estudos de caso, 2 estudos de coorte e 4 estudos transversais. As RAM dos antagonistas da COX – 3 deve-se baixa seletividade de receptores da Ciclooxigenase (COX), alterações nervosas e as características fisiológicas do utente. Conclusão: os fármacos antagonistas da Ciclooxigenase 3 (COX – 3) detêm as reações adversas a partir do histórico do paciente, o espectro de ação medicamentosa e a dosagem dos medicamentos pertencentes a classe dos analgésicos não esteroidais. Cabendo novos estudos para criar e elucidar fármacos de ação direta sobre a COX – 3 para que haja diminuição dos efeitos adversos.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacologia. Isoenzima. Ciclooxigenase – 1b. Experiência Adversa.

ABSTRACT

Background: Adverse drug reactions (ADRs) involving indirect action of cyclooxygenase-3 (COX-3) antagonists on other isoenzymes are poorly documented in secondary studies in the health scientific literature. Objective: to clarify the indirect adverse reactions involving the blockade of the splicing variant isoenzyme of COX – 1. Methodology: This is an Integrative Review, based on the acronym PCC and includes the databases of the Virtual Health Library (VHL), Capes Periodicals, Google Scholar, ScienceDirect, and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Terms of interest found in the Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS) were used as descriptors. Results: A total of 9 studies were located, including 3 case studies, 2 cohort studies, and 4 cross-sectional studies. ADRs of COX – 3 antagonists are due to low selectivity of Cyclooxygenase (COX) receptors, nerve alterations and the physiological characteristics of the patient. Conclusion: Cyclooxygenase 3 (COX – 3) antagonist drugs stop adverse reactions based on the

[1] Técnico de Nível Médio em Análises Clínicas pelo Instituto Evandro Chagas (IEC) e Técnico de Nível Médio em Segurança do Trabalho pela EEEFMT Deodoro de Mendonça. Segurança do Trabalho no Hospital Universitário João de Barros Barreto (UFPA - HUJBB - EBSERH) e de Análises Clínicas no Instituto Evandro Chagas (IEC). Técnico de Laboratório na Universidade do Estado do Pará (UEPA) e na Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Pará (Fundação HEMOPA) como Técnico em Patologia Clínica. Técnico em Análises Clínicas da Universidade Federal do Pará (UFPA) e Técnico em Laboratório da UEPA. Discente de Bacharelado em Farmácia da UFPA.
[2] Universidade da Amazônia (UNAMA).
[3] Universidade Federal do Pará (UFPA).
[4] Universidade Federal do Pará (UFPA).
[5] Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ).
[6] Universidade de São Paulo (USP).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

patient's history, the spectrum of drug action and the dosage of drugs belonging to the class of non-steroidal analgesics. Further studies are needed to create and elucidate direct-acting drugs on COX-3 so that there is a reduction in adverse effects.

KEYWORDS: *Pharmacology. Isoenzyme. Cyclooxygenase – 1b. Adverse Experience.*

RESUMEN
Antecedentes: Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que involucran la acción indirecta de los antagonistas de la ciclooxigenasa-3 (COX-3) sobre otras isoenzimas están poco documentadas en estudios secundarios en la literatura científica de la salud. Objetivo: esclarecer las reacciones adversas indirectas relacionadas con el bloqueo de la isoenzima variante de empalme de la COX-1. Metodología: Se trata de una Revisión Integradora, basada en el acrónimo PCC e incluyendo las bases de datos de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Publicaciones Periódicas de la Capes, Google Scholar, ScienceDirect y Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Se utilizaron como descriptores los términos de interés encontrados en los Medical Subject Headings (MeSH) y Health Sciences Descriptors (DeCS). Resultados: Se localizaron un total de 9 estudios, incluyendo 3 estudios de caso, 2 estudios de cohortes y 4 estudios transversales. Las RAM de los antagonistas de la COX-3 se deben a la baja selectividad de los receptores de la ciclooxigenasa (COX), a las alteraciones nerviosas y a las características fisiológicas del paciente. Conclusión: Los fármacos antagonistas de la ciclooxigenasa 3 (COX-3) detienen las reacciones adversas en función de los antecedentes del paciente, el espectro de acción del fármaco y la dosis de los fármacos pertenecientes a la clase de analgésicos no esteroideos. Se necesitan más estudios para crear y dilucidar fármacos de acción directa contra la COX-3 para que haya una reducción de los efectos adversos.

PALABRAS CLAVE*: Farmacología. Isoenzima. Ciclooxigenasa – 1b. Experiencia adversa.*

INTRODUÇÃO

A Ciclooxigenase (COX) é um sistema enzimático isomérico que detém três isoformas: COX-1, COX-2 e COX-3 envolvidas no metabolismo do ácido araquidônico (AA), um ácido graxo ômega 6 formado pela ação da fosfolipase A2 nos fosfolipídios liberados das membranas celulares danificadas. O AA é transformado em prostaglandinas (PG) convertido na forma G2 (PGG2) e, posteriormente, H2 (PGH2), formando cinco formas ativas (Prostaglandina D2 – PGD2, Prostaglandina E2 – PGE2, Prostaglandina F2µ, Prostaciclina e Tromboxano A2). Estes produtos possuem funções fisiológicas importantes, como imunidade, reprodução celular, manutenção e integridade do tônus vascular, dor, inflamação, regulação da temperatura, mitose e funções neuromusculares. (Montezuma *et al.*, 2018; El-Sayed *et al.*, 2019; Fening, 2020; Stachowicz, 2021; Mphahlele *et al.*, 2022; Ilyas, 2023).

Das isoenzimas de importância e intervenção farmacológica, há COX-3 uma isoenzima variante splicing da COX-1, que retém uma sequência do gene do íntron-1 no nível do RNA mensageiro, resultando em uma adição de 30 aminoácidos no N-terminal da enzima. Não produtor de PG, é expresso no sistema nervoso central (especialmente no córtex cerebral e medula espinal), além do coração. Tem envolvimento na mediação da dor central. Alguns medicamentos, como paracetamol (PCM) e dipirona (ou metamizol) por terem o caráter de lipofilicidade atravessam a barreira hematoencefálica, gerando um efeito antinoceptivo, antipirético e analgésico por ativação dos sistemas opioide, canabinoide e serotoninérgico (Ibrahimi *et al.*, 2018; Colares; Trocon, 2019; Fening, 2020;

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Dawidowicz *et al.*, 2020; Ghamry *et al.*, 2020; Denadai *et al.*, 2022; Mphahlele *et al.*, 2022; Shukla *et al.*, 2022; Halim, Sharkawi; Labib, 2023; Elsayed *et al.*, 2023; Biswas *et al.*, 2023).

Apesar da capacidade analgésica, antipirética e antinoceptiva dos antagonistas da Ciclooxigenase – 3, devido à lipofilicidade podem afetar as COX – 1 e 2 que geram também efeitos farmacológicos contra a febre e a dor de forma experimental para desenvolvimento de novos fármacos de ação anti-inflamatória (Biswas *et al.*, 2023). Todavia, as reações adversas que envolvem ação indireta dos antagonistas da COX – 3 nas demais isoenzimas são pouco documentadas nos estudos secundários da literatura científica de saúde. Diante disso, a revisão visa esclarecer as reações adversas indiretas que envolvem o bloqueio da isoenzima variante splicing da COX – 1.

METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa (RI) (Soares *et al.,* 2014). A RI tem grande reputação na Prática Baseada em Evidências (PBE) com métodos normatizados, amplos e sistemáticos, com rigor científico e legitimidade, a partir de estudos primários em que os resultados são reunidos e sintetizados sobre um determinado tema ou questão de maneira clara e simples, tendo uma validação do conhecimento na prática e no diagnóstico clínico (Soares *et al.,* 2014; De Lima Dantas *et al.,* 2022).

A estratégia da pesquisa foi estruturada por meio do mnemônico P (População), C (Conceito) e C (Contexto) (Cordeiro; Soares, 2020), sendo P: Ação da COX-3, C: Efeito dos fármacos por via COX-3 e C: As Reações Adversas por bloqueio da COX-3.

A busca integrativa nas bases de dados foi feita na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Capes Periódicos, *Google Scholar*, *ScienceDirect* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*. As palavras-chave usadas foram combinadas com os operadores booleanos *AND* e *OR* na busca, sendo utilizadas: COX- 3, *Cyclooxygenase*-3, COX-3 *enzyme*, *Cyclooxygenase*-1b, PTGS1b protein, *human*, *Acetominophen*, Paracetamol, *Dipyrone*, *Metamizole, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions*. Os termos de busca estão indexados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e no Descritores das Ciências da Saúde (DeCS).

Considerou-se critérios de inclusão artigos originais relacionados à temática proposta, publicados nos idiomas português, espanhol e inglês, no período dos últimos 10 anos (janeiro de 2014 a setembro de 2024). Foram excluídos trabalhos que fossem cartas ao editor, comentários, protocolos de estudo, pesquisas envolvendo experimentação animal e duplicatas.

O processo de triagem e seleção foram expressos pelo fluxograma Prisma e os estudos inseridos foram também compilados e seus achados debatidos com a literatura pertinente após importação ao gerenciador de referência *Mendeley*® na forma de dados, títulos, análises de viés, estatística e de resumos, além de ser adotado os critérios de inclusão como somente estudos que reportassem reações adversas de antagonistas da Ciclooxigenase – 3 e de exclusão na forma de estudos que reportassem reações adversas a COX-1 e de COX-2. Os estudos completos recuperados foram exportados para a Plataforma Rayyan®, sendo selecionados de forma independente e cego pelos 6 autores no aplicativo de Revisão Sistemática e de Metanálise. As discordâncias foram

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

resolvidas consensualmente entre os autores. Os dados foram organizados em planilhas do *Microsoft Excel*®. Para extração de dados de artigos, um formulário de extração foi usado para organizar os seguintes dados da RI: nomes de artigos e autores, revista e ano de publicação, objetivo do estudo, desenho do estudo, métodos estatísticos usados, tipos de intervenções avaliadas, resultados, avaliação de qualidade e de vieses, inclusão de países, análise de subgrupos e contribuição do estudo, perguntas não respondidas, lacunas de trabalho, conflito de interesse, limitação do estudo, citação e referência do artigo, além do uso de referência atualizada. Em relação a análise de evidências e de qualidade dos estudos compilados, ambos estão expressos nos Quadro 1 e 2, respectivamente, demonstrando o grau de confiança e de relação direta ou indireta das pesquisas com o estudo em questão.

RESULTADOS

Foram localizados 222 artigos, sendo 5 via *Scielo*, 7 via BVS, 75 via Capes Periódicos, 41 via *Google Scholar*, 13 via *MEDLINE* e 81 via *ScienceDirect*. Destes, 51 artigos foram removidos por serem duplicatas e 162 por não atenderem os critérios de inclusão. Por fim, 9 artigos foram selecionados para a RI (Figura 1) dentro das recomendações do PRISMA.

Dos 9 estudos selecionados, 3 são estudos de caso, 2 estudos de coorte e 4 estudos transversais. Os estudos foram provenientes de países europeus (Polônia e Amesterdão), Oriente Médio (Turquia), asiáticos (Índia) e latino-americanos (México, Colômbia, Cuba e Brasil). O perfil e as características dos artigos selecionados encontram-se resumidos na Quadro 1 e as evidências diretas e indiretas sobre o COX-3 no Quadro 2.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

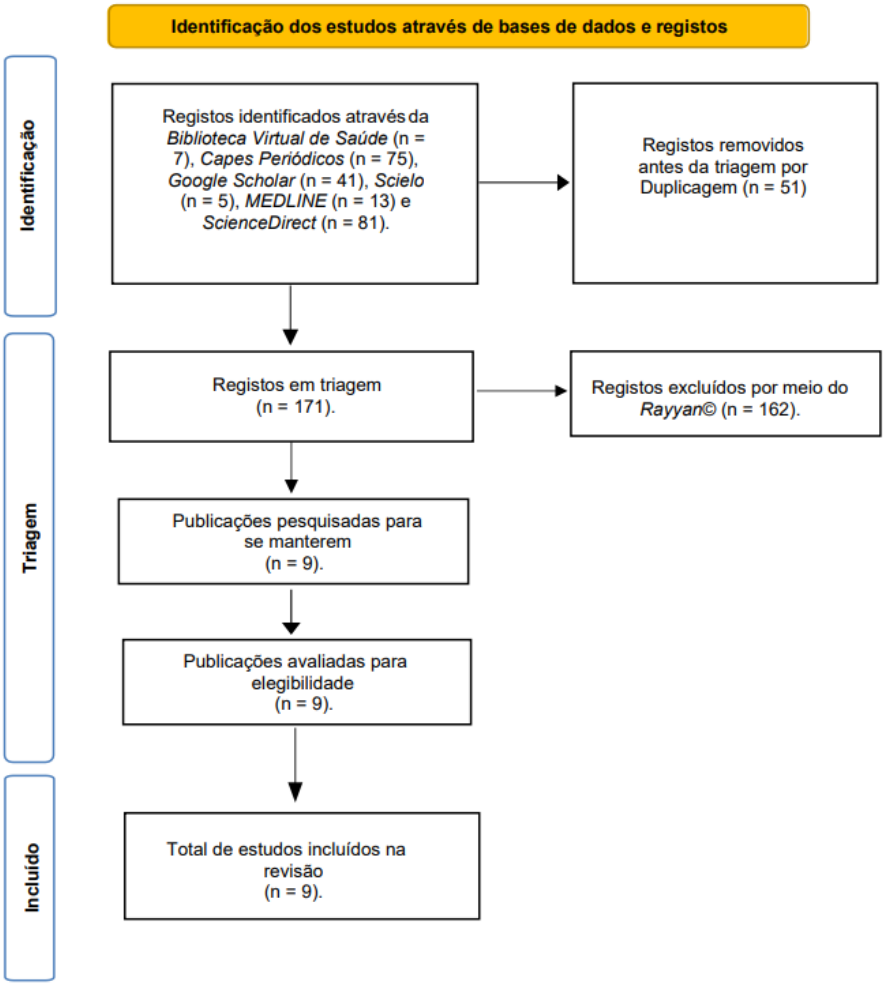

Figura 1 - Fluxograma do Processo de Seleção de Artigos
Fonte: Adaptado de Paget *et al.* (2020)

Quadro 1 - Perfil e características dos artigos encontrados nas bases de dados para a revisão integrativa

Autor/Ano/Qualidade	Objetivo	Método	Estatística	Contribuição
Ferreira *et al.* (2016) AQET = 6/8	Analisar as principais Reações Adversas a Medicamentos (RAM) encontradas no setor de Clínica Médica de um hospital escola em Campos dos Goytacazes – RJ.	Estudo Transversal Prospectivo	Inferência Estatística	O processo de conciliação de medicamentos contribuiu para a identificação de RAM, prevenção de agravos relacionados à terapia medicamentosa e ações voltadas para a segurança dos pacientes.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Lima *et al.* (2016) AQET = 8/8	Analisar potenciais interações medicamentosas e RAM aos Anti – Inflamatórios Não Esteroidais (AINE) em idosos usuários de um serviço privado de distribuição de medicamentos.	Estudo Transversal Prospectivo	Inferência Estatística e Correlação Estatística	O monitoramento do uso de AINE entre idosos é necessária devido ao risco aumentado de interações medicamentosas e reações adversas associadas à idade, doenças concomitantes, multiprescrições e polifarmácia.
Mania *et al.* (2018) AQEC= 4/8	Análise das RAM do paracetamol por uma adolescente polonesa.	Estudo de Caso	Estatística Descritiva	O paracetamol, disponível sem receita médica, pode ser tomado por crianças como tentativa de suicídio. A overdose deste medicamento pode resultar em insuficiência hepática tóxica grave.
Santos Muñoz, Jiménez López & Alfonso Orta (2018) AQET = 8/8	Caracterizar as RAM com baixa frequência de ocorrência.	Estudo Transversal Retrospectivo	Inferência Estatística	A notificação de RAM de baixa frequência permite conhecer melhor o perfil de toxicidade e redução riscos a população.
Machado-Alba *et al.* (2019) AQET = 6/8	A incidência de Efeitos Adversos (EA) relacionados ao uso de dipirona em pacientes internados em um hospital terciário da cidade de Pereira-Risaralda durante o ano de 2016.	Estudo Transversal Prospectivo	Inferência Estatística	Os EA a dipirona são raras, sendo a toxicidade hematológica um mecanismo que deve ser levado em conta durante a prescrição.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Hedenmalm *et al.* (2021) AQECo = 8/8	Comparar os riscos de lesão hepática até 270 dias após o primeiro uso da dipirona em relação aos pacientes que usam paracetamol.	Coorte Retrospectivo	Estatística Descritiva e Correlação Estatística	Risco significativo de lesão hepática por dipirona.
Nazli & Sevindik, (2021) AQEC = 8/8	Verificar a intoxicação por uso abusivo de dipirona.	Estudo de Caso	Estatística Descritiva	Sono diminuído, apetite aumentado e alívio da dor por uso abusivo da dipirona intravenosa.
Santos Muñoz *et al.* (2021) AQECo = 8/8	Caracterizar as RAM de baixa frequência de aparecimento na coordenação de farmacovigilância de 2014 a 2018 em Matanzas.	Coorte Retrospectivo e Transversal	Inferência Estatística	As RAM eram ocasionais e prováveis em mulheres, afetando a pele e os anexos por analgésicos.
Siddhu *et al.* (2023) AQEC = 8/8	Relatar a clínica de edema facial por paracetamol.	Estudo de Caso	Estatística Descritiva	O inchaço facial é um evento adverso raro por uso de paracetamol.

AQET - Avaliação de Estudo Transversal (Loney *et al.* (1998)); AQEC - Avaliação de Estudo de Caso (Loney *et al.* (1998), Wells *et al.* (2021), Yoshida *et al.* (2007)); AQECo - Avaliação do Estudo de Coorte (Adaptado de Loney *et al.* (1998) e Scale (2011)). Fonte: Reações Adversas dos Antagonistas da COX - 3: Revisão Integrativa (2024).

Quadro 2 - Evidências diretas e indiretas sobre Ciclooxigenase - 3 em artigos selecionados para a revisão integrativa

ARTIGOS	**EVIDÊNCIAS**	
	Direta	**Indireta**
Ferreira *et al.* (2016)	Não	Sim
Lima *et al.* (2016)	Sim	Não
Mania *et al.* (2018)	Sim	Não

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Santos Muñoz, Jiménez López & Alfonso Orta (2018)	Não	Sim
Machado-Alba et al. (2019)	Sim	Não
Hedenmalm *et al.* (2021)	Sim	Não
Nazli & Sevindik, (2021)	Sim	Não
Santos Muñoz *et al.* (2021)	Sim	Não
Siddhu *et al.* (2023)	Sim	Não

Fonte: Reações Adversas dos Antagonistas da Ciclooxigenase – 3 (COX-3): Revisão Integrativa (2024).

Ferreira *et al.* (2016), pesquisando um total de 194 pacientes com Reação Adversa a Medicamentos (RAM) de um Hospital Escola Carioca, percebeu que 10% das RAM eram causadas pela Dipirona, afetando especialmente os pacientes de sexo masculino, tendo como quadro clínico de gosto amargo, hipotensão e reação hipersensibilidade de causa provável e definida.

Lima *et al.* (2016), buscando dentro do universo de 200 pacientes (113 mulheres e 87 homens) atendidos em uma farmácia comunitária do interior paulista, no intuito de verificar potenciais interações medicamentosas e reações adversas a Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINE) em idosos, constatou que a dipirona sódica (26,9 %) foi responsável pelas RAM gastrointestinais na forma de desconforto gástrico na maioria dos casos pós-comercialização.

Mania *et al.* (2018), investigando a superdosagem de paracetamol por uma adolescente polonesa de 15 anos com histórico familiar conturbado, identificaram que a overdose pelo medicamento gerou alterações hepáticas consideráveis refletidas nos valores elevados de Aspartato Aminotransferase (AST) e de Alanina Aminotransferase (ALT), resultando em insuficiência hepática tóxica grave e estimulando uma Hepatite Autoimune (HAI).

Santos Muñoz, Jiménez López & Alfonso Orta (2018), analisando as 51.523 reações adversas de baixa frequência de ocorrência no banco de dados da Coordenadoria Cubana de Farmacovigilância, notaram que 58,8 % (n = 30.323) eram classificadas como ocasionais, especialmente, em pessoas idosas com idade de 60 ou mais do sexo feminino, sendo elas afetadas na pele e anexos com uso da dipirona (29,2 % dos casos).

Machado-Alba *et al.* (2019), com o estudo envolvendo 59 pacientes, com idade média 44,4 anos e sendo que 52,5 % eram mulheres que tiveram reações adversas no serviço cirúrgico, houve um caso de reação adversa de granulocitopenia com uso da dipirona. Além disso, o fármaco era usado em

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

quadros clínicos de trauma (39 %) e procedimentos cirúrgicos (25,4 %) com incidência de 1,4 por 1.000 pacientes.

Hedenmalm *et al.* (2021), comparando a hepatotoxicidade do metamizol e do paracetamol em pacientes internados com a condição, demonstraram que a dipirona foi associada a um risco maior de lesão hepática em comparação com o paracetamol com a taxa de risco ajustada em 1,69 no intervalo de confiança de 95% em 1,46-1,97.

Nazli & Sevindik (2021), estudando os efeitos abusivos do uso irracional de dipirona intravenosa em paciente feminina com histórico de síndrome da bexiga dolorosa (cistite intersticial crônica), demonstrou que o uso de 10 ampolas, cada uma com 2500g de metamizol, por dia, causou como efeitos adversos como o sono diminuído e o apetite aumentado.

Santos Muñoz *et al.* (2021), avaliando as 3.407 reações adversas medicamentosas de baixa frequência de aparição com prevalência ocasional em pacientes adultos e do sexo feminino, constataram que a pele e anexos eram afetados com o grupo farmacológico do tipo analgésico com maior implicação a dipirona (7,1 %) e ibuprofeno (5,8 %). Predominando as RAM de baixa frequência moderadas (93,3 %) e prováveis (72,2 %) de acordo com a imputabilidade.

Siddhu *et al.* (2023), relatando os Eventos Adversos (EA) raros que podem ser observados pelo uso de 500 mg de paracetamol a níveis farmacológicos, descreveram um paciente adulto sem elevação da Imunoglobulina E (IgE) em processo de edema retro-orbital acentuado, lacrimejamento e vermelhidão nos olhos, além do inchaço nas pálpebras inferiores após 10 minutos de uso por via oral como RAM com pontuação 7 pela Escala de Naranjo como causa provável não relatada.

DISCUSSÃO

As Reações Adversas (RA) com uso da dipirona dependem das condições biológicas, das características de uso do fármaco e do mecanismo de ação do Anti-Inflamatório Não Esteroidal (AINE), já que a dose terapêutica é limitada, além da não-seletividade do fármaco para as Ciclooxigenases (COX) vem ser evidente. De acordo com Quintilio, Moita & Santos (2022), o consumo de 2 a 3 gramas (o que vale a 50 comprimidos de uma vez) do fármaco analgésico para tratamento da dor leve à moderada pode causar delírio, coma e até o óbito, sendo risco eminente à saúde. Ainda, conforme aduz Ferreira Rodrigues *et al.* (2021), os efeitos adversos (EA) observados da dipirona sódica dependem da idade, alimentação, doenças preexistentes e a alergia ao princípio ativo da droga que bloqueia as Ciclooxigenases 1 e 2 (COX – 1 e COX – 2) que contribuem para o desfecho da Reação Adversa ao Medicamento (RAM) do AINE. Por conseguinte, os EA são considerados de natureza de uso abusivo do fármaco (reações do tipo A) como as reações graves de hepatotoxicidade e de pele e das propriedades farmacológicas do princípio ativo (reações do tipo B) na forma de efeitos do tipo comuns através da granulocitopenia e hipersensibilidade.

Em relação, aos quadros de EA de desconforto gástrico, hipotensão e gosto amargo da boca essas condições podem ocorrer devido à natureza não seletiva da dipirona, sabor do fármaco e das

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) na qual o princípio ativo atua, posto que, possivelmente, o AINE age na inibição total da COX – 1, que é responsável pela vasoconstrição e citoproteção gástrica, porém atua como antagonista parcial da COX – 2, o qual permite uma hemostasia renal que altera indiretamente na Pressão Arterial Sistêmica (PAS). Enquanto, a nível de SNC, altera a modulação dos impulsos nervosos das papilas gustativas modificando o paladar do paciente. Segundo expõe Santos, Filho & Mendes (2021), os AINE agem variavelmente nas COX 1, 2 e 3 que podem, em doses tóxicas, alterar a integridade da mucosa gastroduodenal, modulação do fluxo plasmático renal, secreção de renina e proteção vascular. Depois, consoante a Simón (2019), o transtorno gustativo causado pelos medicamentos como os AINE deve-se a uma lesão direta ou indireta dos receptores gustativos e das alterações da propagação do impulso neuronal ou na função dos neurotransmissores, além das características organolépticas do medicamento analgésico.

Com relação ao paracetamol (ou acetaminofeno), o aumento das transaminases hepáticas, ocorrem devido o histórico do paciente, pois a idade, o uso de medicamentos e o consumo de álcool alteram a dosagem terapêutica para níveis tóxicos levando a falência hepática e problemas de coagulação sanguínea, alterando os níveis plasmáticos de Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT) acima de 10.000 U/L, além de alterações de bilirrubina total, glicemia, amilase e tempo de protrombina pelo aumento de metabólitos tóxicos no fígado e na diminuição da atividade antioxidante hepático. Como afirma Neca *et al.* (2022), o aumento do metabólito hepático N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) advindo do acetaminofeno e diminuição da glutationa em pacientes que usam outros fármacos antagonistas e agonistas competitivos da mesma via de metabolização do Citocromo P450 (CYP 450) podem causar problemas hepáticos e de hemostasia.

O aparecimento de edema retro orbital, lacrimejamento e vermelhidão sem elevação da Imunoglobulina E que é responsável por indicar alergias no organismo com uso de acetaminofeno pode ser causado por uma condição rara de pseudo-alergia, visto que a alergia medicamentosa por AINE pode manifestar-se sem necessariamente haver marcadores imunológicos específicos no organismo afetado. Como expõe Nagao-Dias (2004), as reações de hipersensibilidade do tipo IV trabalham com a atividade celular de linfócitos T citotóxicos e/ou inflamatórios na ausência de anticorpos através das reações de pseudo-alergia causados por analgésicos não esteroidais.

Torna-se essencial, dentro de um contexto da segurança do paciente, a prescrição e o uso racional dos antagonistas da COX-3, além da notificação de eventos adversos de forma que o paciente em um contexto de cuidado de atenção primária, secundária ou terciária em saúde não seja levado a intoxicação e, no pior dos casos, ao óbito com uso da tecnologia de saúde, diante da existência dos protocolos de saúde que preconizam o cuidado e a prevenção da hipermedicalização e da polifarmácia, sendo de obrigação do profissional de saúde notificar o órgão de vigilância sanitária na forma da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Conforme aduz Brasil, Ministério da Saúde e Oswaldo Cruz (2014), os protocolos básicos de segurança do paciente com uso dos medicamentos e de planos locais de contenção dos riscos de saúde com uso fármacos a qual o utente está submetido

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

dentro do Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) pode proporcionar, informar, organizar e articular mecanismos de inibição dos eventos adversos.

Limites e viés: o recorte temporal, as restrições de idiomas, artigos elegíveis são os possíveis limites. A seleção dos estudos, métodos, análises e resultados dos artigos aplicados na pesquisa podem ser o possível viés.

Aplicação: compreender a importância da reação adversa dos antagonistas da COX – 3 na saúde humana através dos medicamentos de uso recorrente nos sistemas de saúde do mundo.

Conflito de Interesses: os autores declaram que não há conflito de interesse.

Financiamento: os autores declaram que não há ajuda de custo para produção científica.

CONSIDERAÇÕES

Em suma, os fármacos antagonistas da Ciclooxigenase 3 (COX – 3) detêm as reações adversas a partir do histórico do paciente, o espectro de ação medicamentosa e a dosagem dos medicamentos pertencentes a classe dos analgésicos não esteroidais. Portanto, os bloqueadores da COX – 3 podem gerar Reações Adversas a Medicamentos (RAM) oriundas das características fisiológicas e patológicas dos utentes que consomem o grupo farmacológico a nível hepático, vascular, cardíaca, plaquetária e renal. Suponha-se também que mesmo haja seletividade antagônica para a COX – 3, alguns medicamentos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINE) podem agir da mesma maneira, mas parcial ou total, nas Ciclooxigenases 1 e 2 (COX – 1 & COX – 2) proporcionando reações adversas locais e sistêmicas. Logo, são necessários novos estudos para criar e elucidar fármacos de ação direta sobre a COX – 3 para que haja diminuição dos efeitos adversos causados pelos que existem disponíveis nos sistemas de saúde.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LNM, BPM, HSA, DCM, RFP e FFAM conceberam o desenho da pesquisa em conjunto com IGS. LNM, BPM, HSA, DCM, RFP e FFAM fizeram a investigação e escreveram o artigo sob a supervisão da IGS. Os autores leram e aprovaram a versão final do documento. O conteúdo do trabalho é de exclusiva responsabilidade individual dos autores.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento à Igor Gonçalves de Souza docente de Farmacologia do Instituto Racine.

REFERÊNCIAS

AGRAZ-CIBRIAN, J. M.; GIRALDO, D. M.; URCUQUI-INCHIMA, S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces formation of neutrophil extracellular trap-like structures and modulates the transcription of genes whose

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

products are neutrophil extracellular trap-associated proteins: A pilot study. **Steroids**, v. 141, p. 14–22, 2019. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.11.001

BASHIR, S.; MORGAN, W. A. Inhibition of mitochondrial function: An alternative explanation for the antipyretic and hypothermic actions of acetaminophen. **Life sciences**, v. 312, p. 121194, 2023. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121194

BECKER, S.; KUNZE, C.; VANCEA, M. Community energy and social entrepreneurship: Addressing purpose, organisation and embeddedness of renewable energy projects. **Journal of Cleaner Production**, v. 147, p. 25–36,2017.

BISWAS, D.; SOMKUWAR, B. G.; BORAH, J. C.; VARADWAJ, P. K.; GUPTA, S.; KHAN, Z. A.; MONDAL, G.; CHATTORAJ, A.; DEB, L. Phytochemical mediated modulation of COX-3 and NFκB for the management and treatment of arthritis. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 13612, 2023. https://doi.org/10.1038/s41598-023-37729-2

BRASIL. Ministério da Saúde & Fundação Oswaldo Cruz. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente**. Rio de Janeiro: **Fundação Oswaldo Cruz**, 2023. p. 42.

COLLARES, E. F.; TRONCON, L. E. D. A. Effects of dipyrone on the digestive tract. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, p. e8103, 2019. https://doi.org/10.1590/1414-431X20188103

CORDEIRO, L.; BALDINI SOARES, C. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. **Boletim Do Instituto De Saúde - BIS**, v. 20, n. 2, p. 37–43, 2019. https://doi.org/10.52753/bis.2019.v20.34471

CRATO, A. N.; VIDAL, L. F.; BERNARDINO, P. A.; RIBEIRO JÚNIOR, H. D. C.; ZARZAR, P. M. P. A.; PAIVA, S. M. D.; PORDEUS, I. A. Como realizar uma análise crítica de um artigo científico. **Arq Odontol**, v. 40, n. 1, p. 5-17, 2004. https://www.odonto.ufmg.br/revista/wp-content/uploads/sites/10/2016/06/AEO-v40-n1-arch1-2004.pdf

DAWIDOWICZ, M.; KULA, A.; ŚWIĘTOCHOWSKI, P.; OSTROWSKA, Z. Assessment of the impact of PTGS1, PTGS2 and CYP2C9 polymorphisms on pain, effectiveness and safety of NSAID therapies. **Advances in Hygiene and Experimental Medicine**, v. 74, p. 504-516, 2020. https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.5497

DE LIMA DANTAS, H. L.; COSTA, C. R. B.; COSTA, L. D. M. C.; LÚCIO, I. M. L.; COMASSETTO, I. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334-345, 2020. https://doi.org/10.24276/rrecien2022.12.37.334-345

DENADAI, L.; MOZETIC, V.; MOORE, R. A.; YAMADA, V. H.; RIERA, R. Pain control during panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2022. https://doi.org/10.1002/14651858.CD014927

EL-SAYED, N. A.; NOUR, M. S.; SALEM, M. A.; ARAFA, R. K. New oxadiazoles with selective-COX-2 and EGFR dual inhibitory activity: Design, synthesis, cytotoxicity evaluation and in silico studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 183, p. 111693, 2019. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111693

ELSAYED, S.; ABDELKHALEK, A. S.; REZQ, S.; ABU KULL, M. E.; ROMERO, D. G.; KOTHAYER, H. Magic shotgun approach to anti-inflammatory pharmacotherapy: Synthesis of novel thienopyrimidine monomers/heterodimer as dual COX-2 and 15-LOX inhibitors endowed with potent antioxidant activity.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

European journal of medicinal chemistry, v. 260, p. 115724, 2023. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115724

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY. **Guia prático**: Como utilizar métodos alternativos aos ensaios em animais com vista ao cumprimento dos requisitos de informação para fins do registo REACH. [S. l.]: European Chemicals Agency, 2016. p. 1-46. http://dx.doi.org/10.2823/441066.

FENING, N. Y. Novel NSAIDs. **Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia**, v. 26, n. 6, p. S45-48, 2020. https://doi.org/10.36303/SAJAA.2020.26.6.S3.2536

FERREIRA RODRIGUES, B. T.; ALVES NAZARÉ, K.; LOUZADA FERNANDES, E.; DA SILVA ARAÚJO, M. E.; ARGOLO SALIBA, W. Estudo sobre a Estabilidade do Princípio Ativo da dipirona sódica. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 36, n. 1, 2021. https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210906_133233.pdf

FERREIRA, C. E. F.; RODRIGUES, M. A.; RODRIGUES, A. A.; SANTOS FILHO, F. D. S.; ROCHA JUNIOR, O. L.; CASTILHO, S. R. D. Identificação de reações adversas a medicamentos (ram) durante conciliação medicamentosa em hospital escola. **Ciênc. cuid. saúde**, p. 445-451, 2016. DOI: 10.4025/cienccuidsaude.v15i3.29629

GHAMRY, N. K.; ALI, A. S.; SHAREEF, M. A.; ALAMODI, A. A.; HAMZA, M.; ABBAS, A. M.; FADLALMOLA, H. A.; ALALFY, M.; MAHMOUD, A. O.; ISLAM, Y. Efficacy and Safety of Intravenous Tramadol versus Intravenous Paracetamol for Relief of Acute Pain of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. **Gynecologic and obstetric investigation**, v. 85, n. 5, p. 388–395, 2020. https://doi.org/10.1159/000510268

HALIM, P. A.; SHARKAWI, S. M. Z.; LABIB, M. B. Novel pyrazole-based COX-2 inhibitors as potential anticancer agents: Design, synthesis, cytotoxic effect against resistant cancer cells, cell cycle arrest, apoptosis induction and dual EGFR/Topo-1 inhibition. **Bioorganic chemistry**, v. 131, 106273, 2023. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106273

HEDENMALM, K.; PACURARIU, A.; SLATTERY, J.; KURZ, X.; CANDORE, G.; FLYNN, R. Is There an Increased Risk of Hepatotoxicity with Metamizole? A Comparative Cohort Study in Incident Users. **Drug safety**, v. 44, n. 9, p. 973–985, 2021. https://doi.org/10.1007/s40264-021-01087-7

IBRAHIMI, A.; KUCI, S.; BEJKO, E.; LLAZO, S.; BURIMI, J.; BULKU, E.; KACANI, A. Management Strategy of Hyperthermic State in Critically Ill Patient. **Albanian Journal of Trauma and Emergency Surgery**, v. 2, n. 2, p. 182-188, 2018. https://doi.org/10.32391/ajtes.2018.2.2.015

ILYAS, S. Immunohistochemistry examination to reveal the pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma. **International Journal of Ecophysiology**, v. 4, n. 1, p. 5-25, 2023. https://doi.org/10.32734/ijoep.v4i1.11150

LIMA, T. A. M. D.; FURINI, A. A. D. C.; ATIQUE, T. S. C.; DI DONE, P.; MACHADO, R. L. D.; GODOY, M. F. D. Analysis of potential drug interactions and adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among the elderly. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, p. 533-544, 2016.

LONEY, P. L.; CHAMBERS, L. W.; BENNETT, K. J.; ROBERTS, J. G.; STRATFORD, P. W. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. **Chronic diseases in Canada**, v. 19, n. 4, p. 170–176, 1998. https://www.researchgate.net/publication/13259110_Critical_Appraisal_of_the_Health_Research_Literature_Prevalence_or_Incidence_of_a_Health_Problem

MACHADO-ALBA, Jorge Enrique; CARDONA-TREJOS, Edwar Andrés; SÁNCHEZ MORALES, Leidy Viviana; RODRÍGUEZ-RAMÍREZ, Luisa Fernanda. Identificación de reacciones adversas por dipirona

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

en pacientes de un hospital de tercer nivel. **CES Medicina**, v. 33, n. 1, p. 13-20, 2019. https://doi.org/10.21615/cesmedicina.33.1.2

MANIA, A.; JOWIK, K.; MAZUR-MELEWSKA, K.; KEMNITZ, P.; SŁUŻEWSKI, W.; FIGLEROWICZ, M. Toxic liver disease after intentional paracetamol abuse for a suicide attempt in a 15-year-old girl. **Pediatria Polska - Polish Journal of Paediatrics**, v. 93, n. 4, p. 349-352, 2018. https://doi.org/10.5114/polp.2018.78001

MONTEZUMA, M. A. P.; FONSECA, F. P.; BENITES, B. M.; SOARES, C. D.; DO AMARAL-SILVA, G. K.; DE ALMEIDA, O. P.; SOARES, F. A.; PAGANO, R. L.; FREGNANI, E. R. COX-2 as a determinant of lower disease-free survival for patients affected by ameloblastoma. **Pathology, research and practice**, v. 214, n. 6, p. 907–913, 2018. https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.03.014

MPHAHLELE, M. J.; ONWU, E. E.; AGBO, E. N.; MALULEKA, M. M.; MORE, G. K.; CHOONG, Y. S. Synthesis, in vitro and in silico enzyme (COX-1/2 & LOX-5), free radical scavenging and cytotoxicity profiling of the 2, 4-dicarbo substituted quinazoline 3-oxides. **Medicinal Chemistry Research**, v. 31, n. 1, p. 146-164, 2022. https://doi.org/10.1007/s00044-021-02811-9

NAZLI, Ş. B.; SEVINDIK, M. A Rare Case of Intravenous Metamizole Abuse. Nadir Görülen Bir Vaka Olarak İntravenöz Metamizol Kötüye Kullanımı. **Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry**, v. 32, n. 1, p. 70–71, 2021. https://doi.org/10.5080/u25679

NECA, C. S. M., SILVA, F. A.; MEDEIROS, K. N. D.; GOMES, L. R. DE O.; MORAIS, P. A.; COSTA, S. M. Danger of irresponsible self-medication of Paracetamol: a literature review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 17, p. e23111738103, 2022. https://doi.org/10.33448/rsd-v11i17.38103

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E. W.; WILSON, E. M.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L.A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V.A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, n. 71, 2021. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n71

PRZYBYŁEK, M.; KOWALSKA, A.; TYMOREK, N.; DZIAMAN, T.; CYSEWSKI, P. Thermodynamic Characteristics of Phenacetin in Solid State and Saturated Solutions in Several Neat and Binary Solvents. **Molecules** (Basel, Switzerland), v. 26, n. 13, p. 4078, 2021. https://doi.org/10.3390/molecules26134078

QUINTILIO, M. S. V.; MOITA, A. L. D. S. V.; DOS SANTOS, F. N. Estudo comparativo entre os analgésicos MIP mais vendidos: dipirona sódica, paracetamol e acido acetilsalicilico. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 5, n. 11, p. 443-455, 2022. https://doi.org/10.5281/zenodo.7378465.

SANTOS MUÑOZ, Leidy; GARCÍA MILIÁN, Ana Julia; SÁNCHEZ PÉREZ, Diriana; LAGUARDIA ALDAMA, Dania. Reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia en Matanzas, Cuba 2014-2018. **Horizonte sanitario**, v. 20, n. 1, p. 49-56, 2021. https://doi.org/10.19136/hs.a20n1.3820

SANTOS MUÑOZ, Leidy; JIMÉNEZ LÓPEZ, Giset; ALFONSO ORTA, Ismary. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. **Revista Cubana de Salud Pública**, v. 44, n. 1, p. 71-85, 2018. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864346620180001000071&lng=es&tlng=es.

SANTOS, E. J. DA S.; SILVA FILHO, S. M. DA; GUEDES, J. P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and kidney problems. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e301101522923, 2021. https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22923

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Scale, N. O. Q. A. **Case control studies**. [S. l.: s. n.], 2011. Disponível em: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf

SHUKLA, D.; BHOLA, N. D.; BHOLA, R. D.; NIMJE, A. M. Efficacy of Preoperative Piroxicam, Diclofenac, Paracetamol With Tramadol and Placebo Tablets for Relief of Postoperative Pain After the Removal of Impacted Mandibular Third Molars: A Randomised Controlled Trial. **Cureus**, v. 14, n. 7, p. e26839, 2022. https://doi.org/10.7759/cureus.26839

SIDDHU, C. K.; JOSEPH, G.; BHATTI, N.; BADYAL, D. Paracetamol induced facial puffiness: An uncommon case report. **National Journal of Pharmacology and Therapeutics**, v. 1, n. 3, p. 170-172, 2022. https://doi.org/10.4103/NJPT.NJPT_39_23

SIMÓN, A. **Alterações do gosto provocadas por medicamentos**. [S. l.]: Centro de Informações de Medicamentos (CIM) – epublicação, 2022. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_alteracoes_do_gosto_final_10314295385c90cca712fe9.pdf

SOARES, C. B.; HOGA, L. A. K.; PEDUZZI, M.; SANGALETI, C.; YONEKURA, T.; SILVA, D. R. A. D. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, p. 335-345, 2014. https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000200020

STACHOWICZ, K. Application potential of modulation of cyclooxygenase-2 activity: a cognitive approach. Postępy Higieny i Medycyny **Doświadczalnej**, v. 75, n. 1, p. 837-846, 2021. https://doi.org/10.2478/ahem-2021-0022

SUHAIL, M., LIU, J. Y.; KHAN, A.; ULLAH, H.; MINHAS, M. U.; WU, P. C. Fabrication, characterization and toxicological evaluation of polyethylene glycol/sodium polystyrene sulfonate hydrogels for controlled delivery of Acetaminophen. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 19, p. 3073-3087, 2022. https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2022.06.056

YOSHIDA, W. B. Redação do relato de caso. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, p. 112-113, 2007. https://doi.org/10.1590/S1677-54492007000200004