

## O USO INDISCRIMINADO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Caroline Ribeiro Pedroso<sup>1</sup>  
Francislene Lavôr Batista<sup>2</sup>

**RESUMO:** Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) representam uma das classes de medicamentos mais consumidos mundialmente. Estes são indicados para o tratamento da dor leve e/ou moderada, artrite reumatóide, osteoartrite, entre outras. O mecanismo de ação é inibir as prostaglandinas e os tromboxanos, que são produtos derivados da inflamação, através do bloqueio das enzimas ciclo-oxigenases COX-1 e COX-2. A COX-1 dita como constitucional ou fisiológica está expressa em vários tecidos e órgãos. A COX-2 dita como induzida ou inflamatória se expressa durante um processo inflamatório, apesar de haver estudos que apontem a COX-2 como constitucional em alguns tecidos. Os efeitos mais comuns causados pela inibição da COX-1 são os gastrointestinais, e com o intuito de diminuir estes efeitos surgiram os inibidores da COX-2, porém causando problemas cardiovasculares. Portanto é indispensável o acompanhamento médico durante um tratamento e jamais fazer uso de modo indiscriminadamente destes fármacos. O objetivo do presente trabalho é conceituar os anti-inflamatórios não esteroidais, citar sua indicação, sua ação terapêutica e seus efeitos adversos relacionados ao uso indiscriminado. O estudo foi realizado através de pesquisa bibliográfica em livros, artigos, publicações em revistas científicas, dissertações e uma busca de dados em bases virtuais como scielo, bireme e medline.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatórios não esteroidais. Efeitos adversos. Uso indiscriminado.

### *THE INDISCRIMINATE USE OF NOT STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS*

**ABSTRACT:** *The not steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a class of drugs most consumed worldwide. These are given for the treatment of mild pain and/or moderate, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, among other. The mechanism of action is to inhibit prostaglandins and thromboxanes, which are derivatives of inflammation by blocking the enzymes cyclooxygenases COX-1 and COX-2. COX-1 ditactes how constitutional or physiological is expressed in varius tissues and organs. Said COX-2 induced or as inflammatory expressed during inflammatory processes, althoug there studies indicate that COX-2 as a constitutional in some tissues. Effects most common caused by inibition of COX-1 is the gastrointestinal and with order to reduce these effects appeared COX-2, but causing cardiovascular problems. Therefore it is essential to follow for a medical treatment and never make use of so indiscriminately these drug. The objective of this paper is to conceptualize the anti-inflammatory nonsteroidal, quating his statement, and its therapeutic effects related adverse indiscriminate use. The studt was conducted via literature in books, articles, publications in scientific jounals, dissertations ond a serch of data bases as virtual scielo, bireme and medline.*

**KEYWORDS:** *nonsteroidal anti-inflammatory. Adverse effects. Indiscriminate use.*

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade Alfredo Nasser

<sup>2</sup> Professora Orientadora do Instituto de Ciências da Saúde da Faculdade Alfredo Nasser, Farmacêutica e Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Goiás – UFG

## 1 INTRODUÇÃO

Os AINEs estão entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo representando uma das classes de medicamentos de maior diversidade de fármacos. No Brasil, por exemplo, podemos encontrar 66 tipos diferentes de anti-inflamatórios, sendo destes 21 esteroidais (glicocorticóides) e 45 AINEs, destes 45, 42 correspondem aos inibidores não seletivos e três aos inibidores seletivos da COX-2. E além destes 45 podemos encontrar também mais quatro associações de compostos. Estão indicados para o tratamento da inflamação, dor, edema, como também nos casos de osteoartrite (OA), artrite reumatóide (AR) e distúrbios do músculo esquelético (BATLOUNI, 2009; MENDES et al., 2012).

O uso irracional e a venda livre de medicamentos anti-inflamatórios vêm gerando vários problemas causados por seus efeitos adversos, que poucos conhecem, o que leva a uma grave intoxicação, envenenamento e até a morte. A partir do momento em que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) passou a controlar a comercialização de antibacterianos através da RDC 20/2011 pôde-se observar um aumento em seu consumo sendo na maioria das vezes de modo indiscriminado, pessoas estariam migrando dos antibacterianos para os anti-inflamatórios na expectativa que um e outro apresentem as mesmas indicações terapêuticas sem conhecer seus perigos (BALBINO, 2011).

AINEs como Naproxeno, Ibuprofeno e Cetoprofeno constam na lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP) de 2003 e podem ser facilmente encontrados em farmácias de todo o Brasil sem considerar sua toxicidade, efeitos adversos e interações medicamentosas. Esta situação favorece a automedicação, que é uma perigosíssima ação infelizmente comum entre as pessoas (PINHEIRO; WANNMACHER, 2010).

Os AINEs possuem propriedades analgésicas, antitérmicas, anti-inflamatórias e antitrombóticas, agem inibindo a síntese de prostaglandinas (PG) mediante a inativação das isoenzimas denominadas ciclo-oxigenases: COX-1 (fisiológica) e COX-2 (induzível). Durante o processo inflamatório a atividade da enzima COX-1 se eleva em até três vezes e a atividade da COX-2 se eleva em até 20 vezes. Recentemente foi isolada uma nova isoforma, a COX-3 sendo sua distribuição mais restrita que as outras duas e encontra-se abundantemente em

amostras de tecido encefálico e cardíaco, porém pouco se conhece sobre esta isoforma (BREDEMEIER; WANNMACHER, 2004; BALBINO, 2011; RIGATO, 2011).

Alguns efeitos adversos surgem com a inibição da COX-1 como gastropatia, nefropatia, erosão da mucosa estomacal, esofagite, hemorragia digestiva e reativação de doença inflamatória intestinal. São observados devido à inativação das PG indutoras da síntese e secreção do muco protetor que impede a ação do ácido clorídrico e das enzimas proteolíticas sobre a parede estomacal, que fica então sem a necessária proteção. Os inibidores mais seletivos da COX-2 como, Meloxicam, Nimesulida, Celecoxibe apresentam vantagens em relação aos AINEs não seletivos, eles apresentam as mesmas propriedades, porém, sem o aparecimento dos efeitos adversos estomacais sendo estes amplamente empregados em todo o mundo (BREDEMEIER; WANNMACHER, 2004; BALBINO, 2011; RIGATO, 2011).

É observado ainda efeitos sobre os rins como a nefrite intersticial, insuficiência renal aguda e retenção de sódio. E, ainda sob o aparelho cardiovascular pode ocorrer uma insuficiência cardíaca, aumento de risco de eventos aterotrombóticos. Além destas existe ainda relato de casos de urticária, angioderma e eritema polimorfo Stevens-Johnson com praticamente todos os AINEs (BREDEMEIER; WANNMACHER, 2004; BALBINO, 2011; RIGATO, 2011).

Os objetivos do estudo são conceituar os anti-inflamatórios não esteroidais, descrever sua ação terapêutica e indicações e citar seus efeitos adversos relacionados ao seu uso indiscriminado.

## **2 MÉTODOS**

O estudo foi realizado por meio de pesquisa bibliográfica, com levantamentos de dados através de livros, artigos, publicações em revistas científicas, dissertações. A pesquisa bibliográfica teve uma abordagem metodológica, através do método exploratório, proporcionando maior conhecimento sobre o tema proposto, uma vez que a pesquisa qualitativa exploratória facilita a compreensão do assunto e permite o aprofundamento do conhecimento relativo aos aspectos considerados relevantes ao assunto pesquisado. A coleta de dados para este trabalho foi realizada na biblioteca da Faculdade Alfredo Nasser localizada na cidade de Aparecida de Goiânia – GO e uma busca em bases de dados virtuais em saúde, como BIREME, MEDLINE e SCIELO. Foram pesquisados 59 artigos e selecionados 33 para o desenvolvimento deste artigo.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Histórico

Uma das necessidades mais antigas da humanidade é a melhora e o controle da dor e da inflamação. Em 1829, Leraux isolou a Salicilina, uma substância extraída da casca do salgueiro, demonstrando seus efeitos antitérmicos. Em 1875 utilizou-se no tratamento da gota e da febre reumática o Salicilato de sódio, e devido seu enorme sucesso produziu-se o Ácido Acetilsalicílico que, mais tarde em 1899 foi introduzido na área médica por Dresser com o nome comercial de Aspirina®, até o dia atual mundialmente conhecido (MONTEIRO et al., 2008; TREVISANI; FIDELX; APPENZELLER, 2011; LOPES, 2011; GOODMAN, 2005).

No início de 1950 sintetizou-se a Fenilbutazona, com o intuito de diminuir os efeitos adversos, sendo este fármaco o primeiro anti-inflamatório não Salicilato. Porém, evidenciou-se que seu uso estava associado a casos de agranulocitose, sendo raramente utilizado (MONTEIRO, 2008).

Para substituir a Fenilbutazona, surge em 1963, outro fármaco não Salicilato com intensas ações analgésicas e anti-inflamatórias, a Indometacina. A partir daí surgiram vários fármacos com a intenção de diminuir seus efeitos adversos, principalmente efeitos gastrointestinais e aumentar sua eficácia como: Naproxeno, Ibuprofeno, Meloxicam, Cetoprofeno, Piroxicam, Tenoxicam, Diclofenaco, Sulindaco, Nimesulida e outros. Têm-se denominado nos dias atuais de AINEs tradicionais (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008; MONTEIRO et al., 2008).

Flower e Vane em 1970 demonstraram que para inibir a atividade da COX no cérebro com mais eficiência do que em outros tecidos o Paracetamol exercia esta função, portanto evidenciaram que no cérebro, através de córtex cerebral de cães existia uma variante da enzima COX, a COX-3, e o Paracetamol é um inibidor seletivo desta enzima (MENDES et al., 2012).

Estudando a atividade anti-inflamatória, Sr. John Vane e Cols em 1971 demonstrou-se que sua ação estaria ligada a capacidade do fármaco de inibir a produção de prostaglandina E (PGE). E, juntamente com um pesquisador brasileiro levantou-se a hipótese de que haveria isoformas destas substâncias. E, em 1990 que se conseguiu demonstrar que a COX possui

duas isoformas: a COX-1 que é constitucional ou fisiológica e está presente em grande parte de células e tecidos normais auxiliando na integridade da mucosa gastroduodenal, agregação plaquetária, hemostasia vascular e modulação do fluxo renal, e a COX-2 que é induzida ou inflamatória. Com a intenção de aumentar o efeito anti-inflamatório, a aceitação de pacientes e diminuir sua toxicidade desenvolveram-se vários anti-inflamatórios não esteroidais, os inibidores seletivos da COX-2 (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK 2008; SILVA, 2006; MOREIRA et al., 2009; CASTRO, 2012).

Após a descoberta da COX-2, em 1999 chega ao mercado os primeiros inibidores seletivos da COX-2, como por exemplo, o Celecoxibe e Rofecoxibe que atingiram em vendas o valor de US\$ 2,5 bilhões em 80 países, graças à forte campanha de marketing. Como uma segunda geração dos coxibes, surgem posteriormente o Eterocoxibe e o Lumiracoxibe (Tabela 1) (BALBINO, 2011; SILVA, 2006).

**Tabela 1:** Inibidores seletivos da COX-2

| Composto (nome comercial)                        | Ano de surgimento | Situação                       | Biodisponibilidade oral | Meia-vida (h) |
|--|-------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------|
| Rofecoxibe (Vioxx®)                              | 1999              | Retirado em 2004               | 92%-93%                 | 17            |
| Celecoxibe (Celebra®)                            | 1999              | Disponível no mercado          | 22%-40%                 | 12            |
| Valdecoxibe (Bextra®)                            | 2001              | Retirado em 2005               | 83%                     | 8             |
| Parecoxibe (Bextra® IM/IV-pró-droga valdecoxibe) | 2001              | Apenas uso hospitalar          | -                       | 0,3           |
| Eterocoxibe (Arcoxia®)                           | 2002              | Dose de 120mg retirada em 2008 | 100%                    | 22            |
| Lumiracoxibe (Prexige®)                          | 2005              | Retirado em 2008               | 74%                     | 4             |

Fonte: MENDES et al., 2012.

Trabalhos recentes mostram que a COX-2 também exerce atividades fisiológicas e cardíaca. E está presente nos rins e cérebro, portanto a grande maioria dos fármacos seletivos para COX-2 foram retirados do mercado mostrando que a simples teoria inicial dos inibidores seletivos era muito mais complexa do que se pensava. Ensaios clínicos randomizados mostrou que aproximadamente 1-2% de pacientes por ano foram afetados por problemas cardíacos em um período de um ano, o que levou o Rofecoxibe a ser retirado do mercado em 2004 e posteriormente em 2005 o Valdecoxibe. Supõem-se de que em 1999 e 2003 o Rofecoxibe

tenha causado mais de 26 mil mortes em apenas cinco anos após sua liberação nos Estados Unidos (BALBINO, 2011; MENDES et al., 2012; GOODMAN, 2005).

Após a retirada do Valdecoxibe em 2004 pelo laboratório Merck surgiu um intenso debate sobre a segurança dos coxibes, através de ensaios clínicos curtos e com apenas centenas de pessoas foi aprovado os três primeiros coxibes (Celecoxibe, Valdecoxibe e Rofecoxibe). Evidenciaram-se problemas cardiovasculares desde o princípio e mesmo assim houve estudos posteriores que expuseram os pacientes a graves riscos por longo tempo de exposição (MENDES et al., 2012; ARAÚJO, 2005).

Vale ressaltar que pesquisas recentes mostram que os inibidores seletivos da COX-2 exercem menos efeitos sobre o trato gastrointestinal, porém sem eliminá-los por completo. Estes fármacos diminuem o poder cicatrizante em pacientes que apresentam úlceras e diminuem a proteção contra microrganismos para a corrente sanguínea, como o *Helicobacter pylori*. Apenas o Celecoxibe e o Eterocoxibe são comercializados atualmente no Brasil com retenção de receita e grande informação sobre suas complicações (MENDES et al., 2012).

### 3.2 A inflamação

Uma lesão tecidual é causada por diferentes agentes físicos, biológicos ou químicos como traumas, infecções ou ação de anticorpos que geram uma resposta inflamatória. A inflamação é dividida em três fases: 1) fase aguda: onde ocorre uma vasodilatação e a permeabilidade é aumentada; 2) fase subaguda: caracterizada pela infiltração de leucócitos e células fagocitárias; 3) fase crônica proliferativa: onde ocorre a degeneração do tecido e fibrose (MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; SILVA, 2006).

Todo este processo leva à liberação de mediadores químicos como citosina, bradicinina, histamina, serotonina, eicosanóides e radicais livres e leva ao surgimento dos sinais da inflamação bem característicos: calor, rubor, edema, dor e perda da função, conseqüentemente ocorridos pela ação das prostaglandinas. Através de uma série de reações em cascata são formados os mediadores pró-inflamatórios: PG, tromboxano (TX) e leucotrienos (LT) (MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; RIGATO, 2011).

Os eicosanóides são derivados do ácido araquidônico que é um ácido graxo essencial obtido através da dieta ou pela conversão do ácido linoléico, o ácido araquidônico é liberado da célula pela ação da enzima fosfolipase A2 que, em resposta a vários estímulos é ativada e



participa da cascata metabólica (Figura 1) que se inicia através da ação das prostaglandinas (BATLOUNI, 2009; MENDES et al., 2012; SILVA, 2006).

**Figura 1:** cascata metabólica do processo inflamatório



**Fonte:** [www.valesemdor-dralexandre.blogspot.com.br](http://www.valesemdor-dralexandre.blogspot.com.br)

A fosfolipase hidrolisa os fosfolípidos da membrana liberando no citoplasma o ácido araquidônico, que serve como substrato para duas vias enzimáticas, a ciclo-oxigenase e a lipo-oxigenase. A PG é gerada pela via da COX e, esta estimula a liberação de vários prostanóides, que são uma série de prostaglandinas (D,E,F e I) e tromboxanos derivados da prostaglandina instável, a  $PGH_2$  formada a partir da COX-1 e COX-2, e pela via da lipo-oxigenase formam-se os leucotrienos, lipoxinas e outros produtos (BATLOUNI, 2009; MENDES et al., 2012; SILVA, 2006).

Por apresentarem propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antitérmicas e antitrombóticas, os AINEs são a classe de medicamentos mais indicados para alguns tratamentos. Sendo os fármacos de primeira escolha em casos de dores leves a moderadas e por ter propriedades analgésicas prolongadas. E também diminuem a temperatura corporal sem causar dependência química. Entre os efeitos mais comuns que os AINEs provocam estão náuseas, dor abdominal, úlcera gástrica entre outros. Aproximadamente 25% dos pacientes em uso de AINEs apresentam estes efeitos (MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; TREVISANI, et al., 2011).

### 3.3 Características farmacológicas dos aines

Como descrito por Muri, Sposito e Metsavaht (2010) o mecanismo de ação dos AINEs consiste na inibição da síntese de PG e TX mediante inativação das enzimas COX-1 e COX-2, diminuindo a intensidade do processo inflamatório, são úteis no tratamento da gota, artrite reumatóide (AR), osteoartrite (OA), lúpus eritematoso sistêmico, fibrose cística, e outros. Há situações em que o processo inflamatório não deva ser inibido, sendo considerado um processo de defesa do próprio organismo sendo indispensável à reparação tecidual.

A COX-1, fisiológica, pode ser encontrada nas plaquetas, células endoteliais vasculares, estômago e rins, e a COX-2, induzível pela inflamação também pode ser encontrada em tecidos cerebrais e renais (GELLER et al., 2011).

Sabe-se que a atividade anti-inflamatória dos AINEs deve-se a inibição da COX-2 e os efeitos adversos estão ligados à inibição da COX-1 (SILVA, 2006; MOREIRA, et al., 2009).

Certos AINEs, como Ibuprofeno, Cetoprofeno e Naproxeno por serem mais lipossolúveis penetram facilmente no Sistema Nervoso central (SNC) e estão associados com alterações de humor leve e na função cognitiva (CHAHADE, GIORGI, SZAJUBOK 2008).

Muri, Sposito e Metsavaht (2009) classificam os AINEs de acordo com sua estrutura química ou mecanismo de ação, veja o quadro 1 abaixo:

**Quadro 1** – Classificação dos AINEs

| Classes terapêuticas                | Nome genérico, químico   | Efeitos mais importantes   | Mecanismo de ação               |
|-------------------------------------|--|--|---------------------------------|
| Salicilatos                         | Ácido salicílico;<br>Ácido Acetilsalicílico (AAS); Salicilato de sódio, Salicilato de metila; Diflunisal | Efeito sobre o TGI, antipirético, aliviam a dor de baixa intensidade   | Inibidores não seletivos da COX |
| Derivados do ácido acético          | Diclofenaco de sódio, Indometacina, Sulindaco, Etodolaco, Cetorolaco                                     | Baixa incidência de toxicidade sobre o TGI, potente analgésico, moderada ação antiinflamatória superior ao AAS | Inibidores não seletivos da COX |
| Derivados do ácido fenilantranílico | Ácido mefenâmico, Ácido flutenâmico  | Efeitos sobre TGI, ação central e periférica, ação antiinflamatória  | Inibidores não seletivos da COX |
| Derivados do ácido propiônico       | Ibuprofeno, Naproxeno, Cetoprofeno, Nimesulida   | Efeitos colaterais e terapêuticos comum aos outros AINEs   | Inibidores seletivos da COX     |
| Derivados do ácido enólico          | Piroxicam, meloxicam   | Modesta seletividade para COX2   | Inibidores seletivos da COX     |
| Derivados coxibes                   | Celecoxibe, Rofecoxibe   | Menores índices de reações adversas gastrointestinais e maior risco cardiovascular                             | Inibidores específicos da COX-2 |



**Fonte:** MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009.

Os inibidores não seletivos da COX podem inibir tanto a COX-1 quanto a COX-2, os seletivos da COX inibem mais a COX-2 do que a COX-1 e os inibidores específicos inibem somente a COX-2 (TREVISANI et al., 2011).

Pesquisas de ensaios clínicos apontam a presença da COX-2 em tumores do tipo gástricos, colorretais e esofágicos, sua expressão se relaciona com o aumento da célula à matriz extracelular, torna a célula mais resistente ao processo de apoptose, aumentando assim sua viabilidade e contribuindo para sua progressão, estes efeitos foram reversíveis em testes de cultura com células com uso de inibidores da COX-2 associado ao tratamento (SILVA; PERASSOLO; SUYENAGA, 2010).

Entre os mais eficazes inibidores da PGE2 está o Diclofenaco, e este pode ser classificado de 3 a 1000 vezes mais potentes na inibição quando comparados aos outros AINES na inibição da COX-2 (GELLER et al., 2011).

Do grupo dos salicilatos temos o AAS, que é o fármaco mais consumido mundialmente e um dos principais causadores de intoxicação em crianças e, do grupo dos oxicans tem-se o meloxicam e o piroxicam que deve ter seu uso monitorado aos pacientes que fazem uso de Lítio, pois este fármaco reduz a excreção renal do Lítio (TECHIO; BELO, 2012).

O Diclofenaco está entre os fármacos mais indicados mundialmente para a dor lombar, OA, AR, dismenorréia, dor pós-operatória e pós-traumática, pós-parto, cólica renal e biliar. Estudos mostram que quando comparado com o AAS (2,7g/dia), o Diclofenaco (150 mg/dia) mostrou-se muito eficaz para o alívio da dor lombar crônica (GELLER et al., 2011).

GELLER et al., (2011) também ressalta que o Diclofenaco pode ter sua ação potencializada, seu efeito prolongado, redução no tempo de tratamento e reduções posológicas quando associado à vitaminas B1, B6 e B12.

O diclofenaco tem sua meia vida de duas horas e é um dos fármacos apontados em estudos clínicos que causam intoxicações graves sendo utilizado em suicídios, os outros fármacos são o Ibuprofeno que apresenta um dose letal (DL) de 100mg/Kg podendo causar

uma grave intoxicação, e o Cetoprofeno com uma DL de 400mg/kg causando uma intoxicação extremamente severa (RIBOLDI; LIMA; DALLEGRAVE, 2011).

Para diminuir o efeito tóxico do Cetoprofeno que são os gastrointestinais o mais ocorrido, aconselha-se a ingestão deste com alimentos, leite ou antiácidos, este medicamento pode causar retenção de líquidos e aumentar a concentração sérica de creatinina (GOODMAN, 2005).

### 3.4 Efeitos adversos

Deve-se ter grande cautela na administração de AINEs em pacientes idosos, devido ao risco de sangramento gastrointestinal e perfurações intestinais e estomacais que podem ser fatais. Em gestantes, se necessário o AAS em baixas doses é o mais seguro por não apresentar efeitos teratogênicos no feto, já sendo este efeito constatado em animais, o uso deve ser finalizado antes do parto evitando assim complicações como prolongamento do trabalho de parto e hemorragia, e devido sua excreção ocorrer no leite materno. Para as crianças o uso de AINEs também é restrito pelo provável surgimento da síndrome de Reye e por ter uma associação de seu uso quando o paciente tiver a varicela ou a gripe. Pacientes com história de úlcera péptica ou risco de desenvolvimento de efeitos gastrointestinais, caso o tratamento seja indispensável, deve-se associar o uso de protetores gástricos, pacientes com disfunção hepática ou renal devem ter o tratamento monitorado, pacientes com insuficiência cardíaca grave e cardiopatia isquêmica deve-se evitar o uso pela indução ao infarto e acidente vascular encefálico (AVE), principalmente os coxibes, pacientes com história de hipersensibilidade aos AINEs, surgindo após uma hora do uso do Ácido Acetilsalicílico também devem ser monitorados (PINHEIRO; WANNMACHER, 2010; GOODMAN, 2005; GENNARO, 2012).

Para evitar certos efeitos, principalmente os gastrointestinais dependendo do local da lesão o mais adequado seria os AINEs de uso tópico (SILVA, 2012).

#### 3.4.1 Efeitos gastrointestinais

Geralmente após um longo período de uso, os AINEs tradicionais causam efeitos como dispepsia, sangramento de estômago e duodeno, úlceras entre outras doenças inflamatórias intestinais (Tabela 2). Os AINEs agem inibindo a síntese de PG gástricas, especialmente PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>, que servem como agentes citoprotetores gástricos, acarretando ao estômago uma maior suscetibilidade às lesões. E ainda diminui a adesividade plaquetária

aumentando os riscos de sangramento. Certos fármacos podem aumentar estes efeitos como a Indometacina e o Sulindaco (GOODMAN, 2005).

**Tabela 2:** Efeitos colaterais gastrointestinais dos AINEs

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Efeitos leves</b>     | Dispepsia;<br>Erosões gastrointestinais (bulbo duodenal < estômago).  |
| <b>Efeitos moderados</b> | Úlceras gastrointestinais como no estômago e intestino;<br>Anemia ferropriva.   |
| <b>Efeitos graves</b>    | Obstrução gástrica;<br>Perfuração aguda no cólon e bulbo duodenal;<br>Sangramento severo gastrointestinal: estômago, bulbo duodenal, esôfago, intestino grosso e intestino delgado. |

**Fonte:** PINHEIRO; WANNMACHER, 2010.

De forma não seletiva, a maioria dos AINEs inibem a COX-1 e a COX-2 e consequentemente a produção de PG gástricas. Os inibidores da COX-3 e os seletivos da COX-2 preservam a proteção mediada por PG gástricas, porém em altas doses os inibidores seletivos da COX-2 podem perder sua especificidade e também bloquear a COX-1 causando danos ao estômago e duodeno. Os principais fatores que aumentam o risco de transtornos gastrointestinais estão relacionados ao desenvolvimento de úlceras causadas por AINEs, idade avançada, sexo feminino, história de úlcera, uso concomitante com corticoesteróides e anticoagulantes, tabagismo e álcool (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008; MONTEIRO, 2008).

O estômago necessita de cinco a oito dias para recuperar a atividade da COX-1 e a síntese de PG protetoras após parada do uso de doses baixas (< 100 mg/dia) de Aspirina®. Sobretudo nestes pacientes de alto risco deve-se considerar o uso profilático de antiulcerosos. Recentes estudos evidenciaram que para prevenir úlceras, erosões gastroduodenais, cicatrizar e controlar os sintomas dispépticos o Omeprazol foi superior à Ranitidina. Além do uso de protetores gástricos, vale ressaltar a indicação do melhor AINE diante de uma completa avaliação com o paciente considerando os recursos individuais de cada um (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008; COUTO; MACEDO; RIBEIRO, 2010).

A MHRA (Agência Inglesa Reguladora) caracteriza os AINEs em três níveis de acordo com o risco gastrointestinal: nível baixo (Ibuprofeno); nível intermediário

(Diclofenaco, Naproxeno, Piroxicam e Indometacina) e nível alto (Azapropazona) (PINHEIRO; WANNMACHER, 2010).

A Nimesulida está entre os poucos que apresentam baixos efeitos gastrointestinais, mas podem diminuir a ativação dos neutrófilos e apresenta propriedades anti-oxidantes (GOODMAN, 2005).

A Aspirina® pode causar úlcera devido ao acúmulo do fármaco na mucosa gástrica e às altas concentrações do ácido clorídrico, os sangramentos são comuns devido à dissolução lentamente dos Salicilatos que se depositam em formas de partículas na mucosa, fármacos derivados do Ácido Propiônico como o Ibuprofeno causam menos efeitos gastrointestinais, efeitos menos intensos (SILVA, 2006).

Além dos efeitos tóxicos gastrointestinais causados pelo AAS pode ocorrer também o chamado salicilismo, ou seja, o aparecimento de sintomas como zumbidos e vertigens devido à altas doses. O Ibuprofeno é considerado menos tóxico quando comparado com o AAS, uma dose de 200mg de Ibuprofeno se relaciona com uma dose de 650mg de AAS sendo o Ibuprofeno bastante eficaz (GENNARO, 2012).

Nos Estados Unidos foram registradas cerca de 16.500 mortes em pacientes em tratamento de AR e AO que faziam uso de AINEs em 1997 devido a graves complicações gastrointestinais (MICHELIN et al., 2006).

Sabe-se que podemos encontrar facilmente o AAS em casas da grande maioria das pessoas, sendo esta uma causa de morte por envenenamento e intoxicação em crianças, e devido ao seu fácil acesso de compra. A dose letal varia entre 10 a 30g de AAS ou salicilato de sódio. Dá-se o nome de salicismo à intoxicação crônica por AAS e seus sintomas variam entre tontura, ruídos, alterações auditivas, cefaléia, cansaço, sonolência, hemorragias, náuseas, vômitos e febre, especialmente em crianças (GOODMAN, 2005).

Como substituinte do AAS sugere-se o Paracetamol, porém este apresenta ação anti-inflamatória baixa e está indicado mais como analgésico e antipirético, também é considerado como grande causa da morte por envenenamento sendo usado em casos de suicídio, sua intoxicação pode causar problemas hepáticos podendo chegar a necrose e pode causar reações alérgicas, necrose renal. Doses de 10 a 15g pode causar hepatotoxicidade e uma dose de 20 a

25g pode ser fatal. O Paracetamol não apresenta relação com o surgimento da síndrome de Reye em crianças (GOODMAN, 2005).

#### 3.4.2 Efeitos cardiovasculares

Com o objetivo de promover a ação anti-inflamatória e alívio dos sintomas gastrointestinais, os coxibes, inibidores seletivos da COX-2 chegaram ao mercado, porém, pesquisas e estudos apontaram que estes estariam relacionados a eventos cardiovasculares e tromboembólicos em pacientes em uso crônico do medicamento. Para promover efeito antitrombótico, vasodilatação e redução da agregação e adesão das plaquetas têm-se a formação das prostaciclina resultante da COX-2 podendo esta, ser encontrada em amostras de placas ateromatosas coronarianas e carotídeas evidenciando a participação desta enzima no processo inflamatório arteriosclerótico, mantendo conseqüentemente um equilíbrio entre os processos hemorrágicos e a trombose, portanto o equilíbrio entre TXA2 e prostaciclina através dos inibidores da COX-2 causando eventos cardiovasculares e trombóticos. Estudos também apontam à retenção de sódio e água e elevação da pressão arterial (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008; MONTEIRO et al., 2008).

A saúde cardiovascular está associada a um balanço entre as funções da PGI2 e dos TX, as PGI2 inibe a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos e a proliferação de células do músculo liso vascular além de ser um grande vasodilatador, já as funções dos TX são contrárias as da PGI2 sendo agregante plaquetário, vasoconstritor e promove a proliferação vascular (MENDES et al., 2012).

Diante da hipótese inicial de que a COX-2 estaria expressa somente em condições de inflamação, pacientes que faziam uso dos inibidores seletivos não apresentariam um desequilíbrio entre as TX e PGI2, portanto estudos têm mostrados que pacientes que fizeram uso dos inibidores seletivos tiveram as PGI2 diminuídas, ficando evidente a presença desta enzima nas células endoteliais, porém ainda não existe evidências suficientes para tal aprovação. Podemos afirmar, portanto que a produção de PGI2 a partir da inibição da COX-2 gera um desequilíbrio entre os TX e PGI2 podendo causar graves eventos trombóticos (MENDES et al., 2012).

AINEs tradicionais podem também causar eventos de riscos cardiovasculares uma vez que os inibidores não seletivos como o Diclofenaco podem inibir a COX-2 em baixas doses e, inibidores seletivos podem também inibir a COX-1 quando usados em altas doses constatando que tanto os AINEs tradicionais quanto os seletivos podem causar eventos cardiovasculares (MENDES et al., 2012).

Para prescrição de AINEs deve-se fazer uma completa avaliação cardiovascular do paciente considerando risco/benefício, para uma indicação de um AINE tradicional ou seletivo deve-se avaliar individualmente cada paciente, vale lembrar que os efeitos gastrointestinais dos inibidores não seletivos são tão graves quanto os efeitos cardiovasculares dos seletivos, ambos podem levar o paciente à óbito e, apenas os seletivos têm a venda controlada tornando o uso dos não seletivos indiscriminado (PINHEIRO; WANNMACHER, 2010; MENDES et al., 2012).

Estudos feitos em cães demonstraram que o Celecoxibe apresentou segurança cardíaca e hepática em tratamento prolongado, porém deve-se ter cautela e monitorização sob os rins (BORGES et al., 2012).

### 3.4.3 Complicações renais

Tanto a COX-1 como a COX-2 exercem importante papel na fisiologia renal e seu bom funcionamento, os inibidores seletivos surgiram com a perspectiva de diminuir os efeitos adversos causados pelos inibidores não seletivos, porém os coxibes também podem agravar os problemas renais tanto em paciente sadios quanto em pacientes com predisposição para eventos renais como: falência renal aguda, nefrite tubulointersticial, lesão glomerular, redução na excreção de sódio e água, hipercalemia e hipertensão. Estudos clínicos apontam que inibidores seletivos como o Celecoxibe e o Rofecoxibe podem causar os mesmos problemas renais que os não seletivos (MICHELIN et al., 2006; MELGAÇO et al., 2010).

Pode-se encontrar a COX-2 expressa em podócitos e células do músculo liso das arteríolas dos rins. As PG presentes nos rins ( $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ,  $APGE_2$ ) exercem atividades nos rins como nas funções de tônus muscular, no balanço hidroeletrólítico e na liberação da renina controlando os níveis de sódio e potássio, podemos encontrar as PG renais mais abundantemente nos túbulos renais e no córtex-renal (MICHELIN et al., 2006).

Uma grande preocupação seria com os pacientes que apresentem doença renal pré-existente, idosos devido a uma queda da função renal, e principalmente em usuários de diuréticos e anti-hipertensivos devido a grande probabilidade de uma grave nefrotoxicidade mediada pela inibição da PG na artéria glomerular aferente e nefrite intersticial (TREVISANI et al., 2011).

A insuficiência renal aguda (IRA) também pode ser induzida por AINEs pela redução da síntese de PGs. Os inibidores seletivos do COX-2 também podem induzir IRA em alguns pacientes. Doses baixas de aspirina (40 mg/dia) e de Ibuprofeno parecem ser mais seguras por inibirem menos a síntese de PG renal (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008).

O Diclofenaco pode causar redução da função renal, causando retenção de líquido manifestado por edema. A IRA pode evoluir para um estado crônico, e outros sintomas podem surgir como: azotemia, proteinúria, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, aumento da creatinina sérica e da uréia e até necrose papilar (GELLER et al., 2011).

#### 3.4.4 Efeito hepático

Conforme Chahade, Giorgi e Szajubok, 2008, a insuficiência hepática é muito rara, entretanto o uso de AINEs está relacionado com a elevação de transaminases, o que leva a um aumento de bilirrubina. Paciente expostos a outras substâncias hepatotóxicas provavelmente aumenta o risco de danos hepáticos, exemplo, pacientes portadores de AR.

O Diclofenaco tem sido relacionado ao surgimento de hepatite. Pacientes que necessitam fazer uso crônico de AINEs devem ser monitorados em testes de função hepática após oito semanas de uso, pois os sintomas hepáticos são raros. Deve-se suspender o uso de AINE nas seguintes situações: queda séria de albumina, tempo de protombina prolongada e aumento das aminotransferases maior que três vezes o normal (MONTEIRO et al., 2008).

O fígado é o maior responsável pela metabolização de vários medicamentos e é o responsável por diversas funções como metabolismo de aminoácidos, proteínas, carboidratos, gordura, armazenamento de vitaminas, ferro, síntese de sais biliares, metabolismo de fármacos e de bilirrubinas, portanto o fígado em estado patológico pode ocasionar diversos problemas de saúde. Os medicamentos que mais atingem o fígado são os antibióticos e os anti-inflamatórios, podendo causar uma perda da atividade hepática, nos EUA cerca de 13% das mortes é causado por uma disfunção hepática aguda sendo considerado um problema



alarmante de saúde pública. Diversos estudos relatam o Nimesulida como principal causador de falência hepática (RIGATO, 2011; MEDEIROS; DORNELAS, 2012).

A ação tóxica dos medicamentos concomitantemente com sua ingestão pode levar à uma reação inflamatória do fígado denominada hepatite medicamentosa. Uma hepatotoxicidade geralmente é causada por altas doses, porém em alcoólatras necessitam de doses menores ou até terapêuticas para apresentar a toxicidade. O Sulindaco e o Diclofenaco estão mais associados a anormalidades das provas de função hepática quando comparados à outros AINEs (MEDEIROS; DORNELAS, 2012).

Um medicamento bastante comercializado entre as pessoas é a Nimesulida, este medicamento teve sua comercialização restrita por parte da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e seu uso limitado devido seu alto risco de hepatotoxicidade (TEIXEIRA, 2009).

#### 3.4.5 Efeito pulmonar

Raramente podem ocorrer problemas pulmonares, porém não são descartados sintomas como: broncoespasmos e infiltrados pulmonares com eosinofilia apresentando tosse, febre, dispnéia e eosinofilia periférica absoluta. Para reversão do processo é necessário doses de glicocorticóides (MONTEIRO et al., 2008).

A asma induzida por Aspirina® (AAS), é uma doença inflamatória das vias aéreas, também conhecida por asma intolerante ou asma sensível à Aspirina®. É uma doença respiratória exacerbada, adquirida de forma contínua e agressiva, associada à asma e rinite após ingestão de AAS e na maioria dos casos é uma doença persistente por toda a vida (VARALDA; MOTTA, 2008).

A falta de conhecimento das pessoas e dos profissionais da saúde é o principal motivo por seu diagnóstico entre a população asmática. Em média a AIA surge em cinco anos após o início de rinite, ocorrendo crise asmática em 30 a 60 minutos ou três horas acompanhada de congestão conjuntival, rinorréia profusa, dor abdominal após o uso de AAS ou outro AINE. Esta doença acomete mais o sexo feminino, porém é mais grave no sexo masculino. O diagnóstico ocorre por provocação com AAS, ou seja através da administração do medicamento em altas doses, o que pode reduzir a doença porém pode desencadear uma reação respiratória aguda grave. O Meloxicam e a Nimesulida podem induzir o

broncoespasmo leve se usado em altas doses, pois são inibidores da COX-1 e da COX-2 (VARALDA; MOTTA, 2008).

#### 3.4.6 Efeito hematológico

Em período pré-operatório e em paciente com defeitos plaquetários prévios e com trombocitopenia deve-se evitar uso de AINEs uma vez que eles inibem a agregação plaquetária, aumentam o risco de hemorragia e hematomas (CHARADE et al., 2008; TREVISANI et al., 2011).

Entre os efeitos do Diclofenaco encontram-se um aumento do risco de anemia aplásica, aumentando em 10 vezes em pacientes suscetíveis, e ainda anemia hemolítica, trombocitopenia, epistaxe, púrpura, leucopenia, neutropenia e agranulocitose além de inibir a agregação plaquetária (GELLER et al., 2011).

#### 3.4.7 Efeito no sistema nervoso central (snc)

Meningite asséptica, psicose e disfunção cognitiva são os efeitos mais comuns no SNC relacionada com o uso de AINE. A psicose e a disfunção cognitiva são mais comuns em pacientes idosos e que estejam fazendo uso de Indometacina. A meningite é mais comum em pacientes em tratamento com Ibuprofeno e Naproxeno contra o lupus eritematoso sistêmico (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008).

#### 3.4.8 Efeitos cutâneos

Depois dos antibióticos os AINEs são a principal causa de reações cutâneas como: urticária, angiodema, eritema multiforme, eritema nodoso, erupções máculo-papulares, reações de fotossensibilidade, eritema pigmentar fixo, vasculite leucocitoclástica bolhosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (VARALDA; MOTTA, 2008).

O Ibuprofeno é um dos fármacos que podem causar irritação na pele, manchas, urticária seguida de reação alérgica e edema de face e, a combinação do Ibuprofeno com diuréticos podem agravar estes efeitos (MARQUES, 2011).

### 3.5 Ações terapêuticas e indicações

Os AINEs possuem ação terapêutica analgésica, reduzindo a dor, ação antipirética, diminuindo a temperatura corpórea e ação anti-inflamatória combatendo à inflamação (RIGATO, 2011).

Uma área que prescreve bastante os medicamentos anti-inflamatórios é a odontológica, portanto é indispensável que o profissional tenha conhecimento científico dos aspectos farmacológicos do medicamento seguido por uma boa anamnese com o paciente (CARVALHO; BORGATTO; LOPES, 2008).

Estudos apontam que os profissionais odontológicos não têm segurança na hora da escolha do medicamento e que a maioria destes leva em consideração pacientes de risco apenas os hipertensos e os cardiopatas desconsiderando as interações entre os medicamentos como os diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA, e desconsideram também outros pacientes de risco como os que apresentam lesões gastrointestinais. O mais apropriado para corrigir este erro seria um melhor aprofundamento da matéria na formação do profissional (CARVALHO; BORGATTO; LOPES, 2008).

As PG influenciam nas atividades dos osteoblastos e osteoclastos que exercem papel de remodelação do osso em tratamentos odontológicos sendo estes importantes no movimento ortodôntico. E, os AINEs podem alterar este bom funcionamento. Vários estudos clínicos em animais e humanos evidenciaram que alguns medicamentos como o Ibuprofeno e AAS podem induzir certas alterações no movimento dentário causando desconforto e deslocamento de alguns dentes podendo dificultar o seguimento do devido tratamento. O Paracetamol foi destacado por ter ação em nível de SNC não afetando a produção de PG consequentemente os movimentos dentários (BERTHOLD; FERREIRA; BERTHOLD, 2012).

Os AINEs estão indicados para o tratamento da dor crônica como OA, AR, gota, dismenorréia primária, dor pós-operatória, dores músculo-esqueléticas e diversas disfunções (RIGATO, 2011; ARAUJO et al., 2005).

Recentemente pôde-se observar a presença da COX-2 em carcinoma de transição de bexiga, facilitando a metástases e inibindo a apoptose, pacientes com este tipo de câncer que fizeram uso de AINEs seletivos da COX-2 apresentaram um significativo redução do carcinoma, principalmente o Celecoxibe. Evidencia-se portanto o uso de AINEs para o tratamento de carcinoma de transição de bexiga, sendo uma área em destaque de pesquisa e estudos (JARK et al., 2011).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prática médica legal é sem dúvida muito importante no decorrer do tratamento de um paciente, o médico deve considerar e analisar cada paciente de modo individualmente destacando o melhor medicamento, a fim de tentar eliminar maiores complicações.

Dentro da área médica os anti-inflamatórios são os medicamentos mais prescritos, seja para dor, AR, OA, gota dismenorréia, pós-operatório, pós-trauma entre outras, muitos profissionais desconhecem seus efeitos adversos e muitos não analisam qual o melhor tratamento considerando a saúde do paciente o que poderia levar ao óbito.

De modo indiscriminadamente as pessoas fazem uso de AINEs sem conhecerem seus efeitos adversos e podem gerar diversos problemas, portanto é importante que o uso de qualquer medicamento seja acompanhado por um profissional farmacêutico.

A maioria dos AINEs é vendida livremente em drogarias sem receita, com excessão do Celebra<sup>®</sup>, isso faz com que as pessoas procurem fazer seu uso indiscriminadamente e mostra um desinteresse por parte das autoridades sanitárias quanto ao seu controle. São medicamentos de rotina entre as pessoas sendo usados em pequenos sintomas como uma dor de cabeça.

Portanto, fica-se evidente a importância da presença do profissional farmacêutico em drogarias e uma mudança quanto ao atendimento por profissionais balconistas que muitas vez indicam medicamentos sem o conhecimento farmacológico expondo a saúde das pessoas e tornando a prática infelizmente comum.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, L. F; SOEIRO, A de M; FERNANDES, J. de L; JÚNIOR, C. V. S. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de cardiologia**, vol. 85, nº 3, São Paulo, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v85n3/26011.pdf>>. Acesso em: 26 Jan. 2013.

BALBINO, C. A. Antiinflamatórios: uma compreensão total. **Revista Pharmacia Brasileira**, n.81, 2011. Disponível em: <[http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/131/030a045\\_entrevista\\_dr\\_balbino.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/131/030a045_entrevista_dr_balbino.pdf)>. Acesso em: 27 out. 2012.

BATLOUNI, M. **Anti-inflamatórios não esteroides**: efeitos Cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais, São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/v94n4a19.pdf>>. Acesso em: 27 out. 2012.

BERTHOLD, T. B; FERREIRA, P; BERTHOLD, R. C. de B. A influência dos analgésicos não opióides e anti-inflamatórios não esteroides no movimento ortodôntico. **Revista de ciências médicas e biológicas**, v.11, n. 3, p. 334-337, Salvador, 2012. Disponível em: <>. Acesso em: 26 Fev. 2013.

BORGES, M; MELCHERT, A; FILHO, R. M; LAPOSY, C. B; ALEGRE, B. C. C. P; SILVA, K.R. **Função renal, hepática e cardíaca de cães hípidos sob terapia prolongada com Celecoxibe**. Santa Maria, 2012. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/cr/v42n10/a29212cr6008.pdf>>. Acesso em: 09 Março 2013.

BREDEMEIER, M; WANNMACHER, L. **Anti-inflamatórios não esteróides**: uso indiscriminado de inibidores seletivosde ciclo-oxigenase 2, Brasília, vol. 1, n.2, 2004. Disponível em:

<[http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/impressos/folder/04\\_0320\\_F.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/impressos/folder/04_0320_F.pdf)>. Acesso em: 27 out. 2012.

CARVALHO, V. A. P; BORGATTO, A. F; LOPES, L. C. **Nível de conhecimento dos cirurgiões-dentistas de São José dos Campos sobre o uso de anti-inflamatórios não esteróides**. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v15s1/089.pdf>>. Acesso em: 10 março 2013.

CASTRO, S. D. F. de. **Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de anti-inflamatórios não-esteróides e de ácido acetilsalicílico**. Covilhã, 2012. Disponível em:<<https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/1075/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Sara%20Castro.pdf>>. Acesso em: 24 Março 2013.

CHAHADE, W. H; GIORGI, R. D. N; SZAJUBOK, J.C.M. **Antiinflamatórios não hormonais**. São Paulo 2008. Disponível em: <<http://www.estudoorientado.com.br/conteudo/fckeditor/AINH.pdf>>. Acesso em: 27 Out. 2012.

COUTO, G; MACEDO, G; RIBEIRO, F. **Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatórios não-esteróides em Portugal Resultados do estudo paraines**. 2010. Disponível em:

<<http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/ge/v17n5/v17n5a03.pdf>>. Acesso em: 10 março 2013.

GELLER, M; KRYMCHANTOWSKI, A. V; STEINBRUCK, M; CUNHA, K. S; RIBEIRO, M. G; OLIVEIRA, L; OZERI, D; DAHER, J. P L. Utilização do Diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n1/a2677.pdf>>. Acesso em: 27 out. 2012.

GENNARO, A. R. **A ciência e a prática da farmácia**. Rio de Janeiro, 20º edição, vol. 3, editora Guanabara, 2012.

GOODMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de janeiro. Décima edição, 2005.

JARK, P. C; MACHADO, L. H. de A; LOURENÇO, M. L. G; SAKATE, M. **Uso de inibidores de COX-2 no tratamento do carcinoma de células de transição de bexiga em cães–revisão.** Veterinária e Zootecnia, 2011. Disponível em:

<<http://www.fmvz.unesp.br/rvz/index.php/rvz/article/view/124/144>>. Acesso em: 24 Março 2013.

LOPES, R. O. M; **Aspirina: aspectos culturais, históricos e científicos.** Brasília, 2011. Disponível em:

<[http://bdm.bce.unb.br/bitstream/10483/4095/2/2011\\_RicardoOliveiraMonteiroLopes.pdf](http://bdm.bce.unb.br/bitstream/10483/4095/2/2011_RicardoOliveiraMonteiroLopes.pdf)>. Acesso em: 27 Out. 2012.

MARQUES, L; **Ibuprofeno: um fármaco com sucesso.** 2011. Disponível em:

<[www.videos.uevora.pt](http://www.videos.uevora.pt)>. Acesso em: 27 Out. 2012.

MEDEIROS, E. G; DORNELAS, B. A de F. Hepatotoxicidade: uma revisão de literatura sobre os anti-inflamatórios não-hormonais. **Revista Acadêmica Multidisciplinar da Faculdade Patos de Minas**, vol. 4, número IV, 2012. Disponível em:

<<http://www.faculdadepatosdeminas.com/pdf/FPM%20ACTA%20CIENT%20C3%8DFICA%204.pdf#page=106>>. Acesso em: 27 Abril 2013.

MELGAÇO, S. S.C; SARAIVA, M. I. R; LIMA, T. T. C; JÚNIOR, G. B. da S; DAHER, E. de F. **Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais.** Ribeirão Preto, 2010.

Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/188/189>>. Acesso em: 27 Out. 2012.

MENDES, R. T; STANCZYK, C. P; SORDI, R; OTUKI, M. F; SANTOS, F. A. dos; FERNANDES, D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios, **Rev. Bras. De Reumatologia**, editora Elsevier, 2012. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n5/v52n5a11.pdf>>. Acesso em: 13 fev. 2012.

MICHELINI, A. de F; FERREIRA, A. A. P; BITAR, V. G; LOPES, L. C. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2: Celecoxibe e Rofecoxibe. **Ver. Ciênc. Med. Campinas**, 2006. Disponível em: <[www.puc-campinas.edu.br](http://www.puc-campinas.edu.br)>. Acesso em: 13 Fev. 2013.

MONTEIRO, E. C. A; TRINDADE, J. M. de F; DUARTE, A. L. B. P; CHAHADE, W. H. **Os Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)**, v. 9, n.2, 2008. Disponível em:

<[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=3744](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3744)>. Acesso em: 27 out. 2012.

MOREIRA, T. S; CID, Y. P; PIERRE, M. B. R; SOUSA, V. P de; KUMMERLE, A. E; FRAGA, C. A. M. **Extração e purificação de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais ciclo-oxigenase-2 seletivos.** Rio de Janeiro, 2009. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/qn/v32n5/v32n5a40.pdf>>. Acesso em: 10 março 2013.

MURI, E. M. F; SPOSITO, M. M. de M; METSAVAHT, L. **Anti-inflamatórios não esteroidais e sua farmacologia local**, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em:

<[www.bireme.br](http://www.bireme.br)>. Acesso em: 27 out. 2012.

PINHEIRO, R. M; WANNMACHER, L. **Uso racional de anti-inflamatórios não esteroides**. Brasília, 2010. Disponível em: <[http://new.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&gid=958&Itemid=801](http://new.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=958&Itemid=801)>. Acesso em: 27 out. 2012.

RIGATO, H. M. **Determinação do perfil farmacocinéticos de anti-inflamatórios não hormonais aplicados à clínica**. Campinas, 2011. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000815314&fd=y>>. Acesso em 24 março 2013.

RIBOLDI, E; LIMA, D. A; DALLEGRAVE, E. **Sensibilidade espécie-específica aos anti-inflamatórios não esteroidais: humanos X animais de companhia**, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-09352012000100006](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352012000100006)>. Acesso em 26 Fev. 2013.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SILVA, P. C; PERASSOLO, M.S; SUYENAGA, E. S. **Benefícios e riscos do uso de coxibes**. Rio Grande do Sul, revista eletrônica de farmácia, vol. VXX, 2010. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/11857/7800>>. Acesso em: 10 março 2013.

SILVA, I. F. J. da. **Tratamento da dor em feridas crônicas**. Lisboa, 2012. Disponível em: <[http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/7350/1/660110\\_Tese.pdf](http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/7350/1/660110_Tese.pdf)>. Acesso em: 09 março 2013.

TECHIO, P. X; BELO, M. A. de A. **Estrutura química e interação molecular farmacodinâmica entre Salicilatos e Oxicans**. São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.conhecer.org.br/enciclop/2012a/saude/estrutura.pdf>>. Acesso em: 13 Fev. 2013.

TEIXEIRA, R. da S. **Nimesulida: uso do medicamento pelos utentes da farmácia comunitária**. Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde. Porto 2009. Disponível em: <[http://ufpbdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1647/1/MONO\\_13199.pdf](http://ufpbdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1647/1/MONO_13199.pdf)>. Acesso em: 12 Maio 2013.

TREVISANI, V. F. M; FIDELIX, T. S. de A; APPENZELLER, S. **Uso dos anti-inflamatórios não hormonais na artrite reumatoide, osteoartrite e na lombalgia**. São Paulo, 2011. Disponível em: <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=4960](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4960)>. Acesso em: 13 Fev. 2013.

VARALDA, D. B.; MOTTA, A. A. Reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais, **Revista Bras. Alerg. Imunopatol**; São Paulo, p. 27 – 34, 2008. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/revistas/Vol321/ART%201-09%20-%20Rea%C3%A7%C3%B5es%20adversas%20aos%20antiinflam%C3%B3rios.pdf>>. Acesso em: 27 out. 2012.