

REVISÃO SOBRE ANTIINFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAI: ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

REVIEW ON NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY: ACETYLSALICYLIC ACID

Alana Silva Lima ¹, Haline Gerica de Oliveira Alvim ²

1. Acadêmico de Farmácia. Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. Goiás, Brasil.

2. Química. Doutora em Química. Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. halinegerica@senaaires.com.br

RESUMO

Através deste estudo é possível compreender que os antiinflamatórios não-esteróides (AINES) constituem uma das classes de fármacos mais difundidas em todo mundo, utilizados no tratamento da dor aguda e crônica decorrente de processo inflamatório. Possuem ação antiinflamatória, analgésica e antipirética por inibição da síntese de prostaglandinas mediante ao bloqueio da ciclooxigenase1 (COX-1) e ciclooxigenase2 (COX-2), criando subgrupos de AINE seletivos e não-seletivos para COX-2. Contudo, as ciclooxigenases expressam ações distintas. As propriedades farmacológicas dos AINES são derivadas principalmente da ação inibitória sobre a COX-2, enquanto as reações adversas são resultantes da inibição da COX-1. São múltiplos os riscos evidenciados na utilização exacerbada de AINE: riscos renais, hepáticos, cardiovasculares e trombóticos, gastrintestinais, reações cutâneas. Este artigo tem por objetivo descrever a categoria terapêutica dos AINEs, ao demonstrar suas propriedades farmacológicas, indicações clínicas e reações adversas; relacionar os riscos mais frequentes associados ao seu uso recorrente e irracional e ressaltar a importância da assistência farmacêutica na seleção e seguimento da terapia. O ácido acetilsalicílico é um dos AINES mais vendidos em todo o mundo, tem venda livre, tem ação farmacológica analgésica, anti-inflamatória, é usado no tratamento de dores leves e moderadas, para febre, artrites, seu uso exagerado pode causar principalmente lesão gástrica.

Descritores: Antiinflamatórios Não-esteróides; Ciclooxigenase; Inflamação; ASS (ácido acetilsalicílico).

ABSTRACT

Through this study it is possible to understand that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most widespread classes of drugs used in the treatment of acute and chronic pain due to an inflammatory process. They have anti-inflammatory, analgesic and antipyretic action by inhibiting the synthesis of prostaglandins by blocking cyclooxygenase 1 (COX-1) and cyclooxygenase2 (COX-2), creating subgroups of selective and non-selective NSAIDs for COX-2. However, the cyclooxygenases express different actions. The pharmacological properties of NSAIDs are derived primarily from the inhibitory action on COX-2, while adverse reactions are the result of inhibition of COX-1. There are multiple risks in the exacerbated use of NSAIDs: renal, hepatic, cardiovascular and thrombotic, gastrointestinal, skin reactions. This article aims to describe the therapeutic category of NSAIDs, when demonstrating their pharmacological properties, clinical indications and adverse reactions; to relate the most frequent risks associated to their recurrent and irrational use and to emphasize the importance of pharmaceutical assistance in the selection and follow-up of therapy. Acetylsalicylic acid is one of the best-selling NSAIDs in the world, it has over-the-counter, has analgesic, anti-inflammatory pharmacological action, is used in the treatment of mild and moderate pain, for fever, arthritis, its overuse can cause mainly gastric lesions.

Descriptors: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Cyclooxygenase; Inflammation; ASS (acetylsalicylic acid).

Como citar: Lima AS, Alvim HGO. Revisão sobre Antiinflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico. Rev Inic Cient Ext. 2018; 1(Esp): 169-74.

INTRODUÇÃO

Atualmente, observa-se que os medicamentos estão presentes praticamente no cotidiano de todos os indivíduos. Nota-se crescente a utilização dos medicamentos desde o início do século. Os medicamentos não estão presentes somente nos consultórios e hospitais, mas se notou ainda mais sua presença nos lares. Vale ressaltar que a grande maioria destes não precisam de prescrições médicas¹.

Existem, hoje em dia, uma grande variedade de classes medicamentos, tais como: analgésicos, antidepressivos, anti-inflamatório, anti-tumorais, antipsicóticos. Os fármacos analgésicos e anti-inflamatórios são um dos grupos mais utilizados e vendidos, devido ao fato de não precisarem de prescrições médicas, isto é, por ser a maioria de venda livre, assim facilitando aquisição¹.

É crucial ressaltar que as facilidades encontradas, favorecem a automedicação através do uso de medicações. Segundo pesquisas, constata-se que pelo menos 35% dos remédios vendidos no Brasil é atribuído a automedicações². Isto por sua vez pode ser perigoso a saúde do usuário devido a uma série de fatores, dentre os quais: os riscos de interação medicamentosa, efeito adverso, indicação terapêutica e muitas vezes ignorando os prejuízos à saúde².

Os fármacos anti-inflamatórios representam uma das classes de maior diversidade de fármacos disponíveis no Brasil, isto é atribuído sobretudo a contínua necessidade de analgesia para pacientes de dor crônica. Eles constituem um grupo heterogêneo de compostos que apresentam estrutura química e propriedades estruturais bem diferentes e compartilham o mesmo mecanismo de ação³.

Atualmente, 30 milhões de pessoas ingerem algum tipo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), dos quais 40% são pessoas idosas⁴. No Brasil, existem um total de 66 diferentes compostos, os quais estão divididos em 21 anti-inflamatórios esteroidais, ou então glicocorticoides e os outros 45 são da classe AINES. Estes por sua vez, são divididos entre inibidores não seletivos, com 42 correspondências e 3 são fármacos inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2)⁵.

Alguns dos AINES de uso comum são Aspirina (ácido acetilsalicílico), ácido salicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, paracetamol, ácido mefenâmico, celecoxibe⁹.

MÉTODO

Realizou-se um estudo de revisão, de forma sistematizada, por meio da utilização de bases de dados eletrônicas. A busca de artigos científicos e livros relacionados ao assunto anti-inflamatórios, anti-inflamatórios não-esteroidais; Aspirina® e ácido acetilsalicílico, na base de dados: Lilacs, Science Direct e SciELO. Foram utilizados somente os artigos da língua portuguesa, quando utilizados os seguintes descritos em português: “ácido acetilsalicílico”; “ácido acetilsalicílico mecanismo de ação”; “anti-inflamatórios não-esteroidais” e “inflamação”. Não foi feita nenhuma restrição quanto ao ano de publicação e ao local de publicação. Além da busca nestas bases realizou-se buscas de periódicos no site Google e em especial livros da área de ciências farmacêuticas.

REVISÃO LITERARIA

Existem duas classes de fármacos anti-inflamatórios, os esteroidais, que também são conhecidos como glicocorticoides e os não esteroidais. Fundamentalmente diferenciam-se no modo de ação. Em suma, os glicocorticoides atuam pela inibição das prostaglandinas e proteínas envolvidas no processo inflamatório, como exemplo os corticoides, que entre as indicações é usado na terapêutica para asma e inflamatórias autoimunes. Já os não esteroidais tem ação inibitória da enzima ciclo-oxigenase, é indicado para dores, moderadas e leves, controle de temperatura corporal, um exemplo de fármaco não esteroidais é o ASS (ácido acetilsalicílico)⁵.

Foi realizada a escolha dos anti-inflamatórios não-esteróidais (AINE), para essa revisão literária, por fazer parte de um dos grupos de fármacos mais, usado, vendido e prescrito em todo mundo¹.

Usos clínicos do anti-inflamatórios

Destaca-se que os medicamentos anti-inflamatórios são utilizados para tratamento de inflamação, o qual é um termo geral para mudanças nos tecidos vascularizados, se caracteriza como um processo de resposta do organismo frente a uma infecção ou lesão dos tecidos³. Geralmente, a região afligida fica vermelha e quente, devido ao aumento de fluxo sanguíneo e demais líquidos corporais migrados para o local. Nesta região nota-se um acúmulo de células originárias do sistema imunológico, isto é leucócitos, macrófagos e linfócitos, além de ser mais sensível a dor (produção de certas

substâncias). Esse processo faz parte do sistema imunitário do organismo, especificamente sistema imune inato, capacidade em deflagrar uma resposta não-específica contra padrões de agressão previamente e geneticamente definidos pelo organismo³.

Os fármacos que fazem parte dos anti-inflamatórios têm como objetivo, a contenção e reversão, da inflamação seja ela sistêmica ou local, devem ter uma ação rápida, uma potência analgésica e segurança ao seu uso. Esses fármacos são classificados com esteroidais ou AINE⁴.

Contudo, esses fármacos apresentam um amplo espectro de indicações terapêuticas, dessa forma as propriedades farmacológicas dos AINES são, antipirética, analgésica e anti-inflamatória. Seus usos clínicos são para tratamento de dores leves e moderadas, pela sua propriedade analgésica, também utilizado no tratamento da febre (antipirese), são as principais drogas escolhidas, na terapêutica de doenças, reumáticas e não reumáticas, em pós-operatórios e contusões, sem causar dependência⁸. Além disto, são bastantes utilizadas na profilaxia contra doenças cardiovasculares³.

Absorção

A maioria dos AINES são bem absorvidos por via oral, intramuscular e subcutânea. Analisando estruturalmente, observa-se que grande parte são ácidos fracos, com isso tem fácil absorção no trato gastrointestinal, tem picos de concentração entre 1 – 4 horas, 95 a 99%, ligam-se extensivamente as proteínas plasmáticas, principalmente a albumina. Seu volume de distribuição é pequeno, permanecendo em grande parte no plasma e nos fluidos extracelulares. Em seguida sofre metabolismo e ocorre excreção renal⁹. Esta acidez faz com que os compostos sejam facilmente excretados em urina básica⁴.

Em caso de superdosagem ou de intoxicação esta propriedade físico-química é útil, pois a administração de substâncias alcalinas (como bicarbonato), ajudará na eliminação de maior quantidade desses anti-inflamatórios via urina⁴. É por meio também a sua acidez que se explica a diferença observada entre a concentração plasmática e a duração do efeito. Como são ácidos fracos, possuem grande afinidade por ambientes inflamados que se apresentam alcalinos, isto favorece a alta concentração local desta substâncias⁴.

Mecanismo de Ação Geral

Os mesmos possuem propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. O mecanismo de ação desses fármacos ocorre através da inibição da síntese de prostaglandinas (PG), mediante inibição das enzimas ciclooxigenase1 (COX-1) e ciclooxigenase2 (COX-2), criando subgrupos de anti-inflamatórios seletivos e não seletivos para COX-2. Os AINE não seletivos são apontados como tradicionais e/ou convencionais, são os mais antigos inibe COX1 como por exemplo o ácido acetilsalicílico, já os seletivos para COX2, são denominados COXIBES, como exemplo o celecoxibe⁶.

A isoforma COX-1 está presente em vários tecidos é uma enzima distintiva, desempenhando função ao promover homeostasia. Por outro lado, a COX-2 é uma enzima induzida na inflamação, influenciando os eventos vasculares. Tais enzimas estão diretamente envolvidas na produção de prostaglandinas, exercem papel importante na manutenção de órgãos e tecidos. Ao inibir as isoenzimas e os eicosanóides, a regulação normal destes órgãos é afetada, induzindo alterações funcionais⁶.

Devido à ampla escala de consumo dos AINE, o presente artigo se torna necessário por esclarecer seus aspectos farmacológicos, enfatizando os riscos relacionados ao uso dessa classe terapêutica e por sua fácil aquisição, sendo assim explicado o seu uso exacerbado e indiscriminado⁷.

Efeitos Adversos

Os efeitos adversos apresentados no uso dos AINES em geral são altos, o seu efeito adverso que está entre um dos mais graves é, no trato gastrointestinal, muito pelo fato deles serem usados extensamente pela população idosa, que são vulneráveis e fazem uso frequente por longo tempo, como por exemplo quando usados em doenças articulares. Contudo os fármacos seletivos da COX2 possuem menor toxicidade gastrointestinal, essas reações incluem náuseas, dispepsia, dor abdominal e úlcera gástrica, podendo ocorrer até hemorragias⁹.

Temos também outro efeitos como, reações cutâneas como reação eritematosas leves, até síndrome de Stevens-Johnson, mecanismo desconhecido, efeitos adversos renais em pessoas saudáveis praticamente não interfere na função renal, mais em pessoas suscetíveis a doenças renais causam insuficiência renal aguda, que pode ser reversível com suspensão da terapia, efeitos adversos cardiovasculares, pois quando esse tipo de fármaco é administrado isoladamente, pode ter aumento da

pressão arterial e portanto podendo ocorrer AVC, infarto do miocárdio, distúrbios hepáticos, broncoespasmos isso pode ocorrer em asmáticos sensíveis a aspirina, nefropatia associada analgésicos quando usado por muito tempo em grades doses⁹.

Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)

Desde 1763, quando surgiu os primeiros relatos sobre os efeitos positivos vindo da casaca de salgueiros os salicilatos têm sido usados no tratamento de doenças. O protótipo da classe é o grande conhecido ácido acetilsalicílico, ou mais comumente AAS.⁽⁶⁾ Um dos medicamentos, mais usados e vendidos no mundo, e que se encontra dentro da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)¹⁰.

O grande marco a partir de produtos naturais de plantas, pode ter sido através do salicilato obtido da *Sallix alla*, através do reverendo Edwarde Stome que provou sua casca de sabor amargo, e associou ao extrato de cinchona. Seis anos após esta descoberta ele anunciou a sociedade os resultados da sua observação clínica, mostrando os efeitos farmacológicos do extrato da planta, efeito analgésico. E em 1828 Johamaann A. Buchner, isolou uma amostra pequena da salicina, e muitos dos seus amigos cientistas se empenharam em melhorar a qualidade da salicina, contudo foi somente em 1860 Hermann sintetizou o ácido salicílico¹¹.

O pesquisador Felix Hofmann, em 1898, estudando possíveis estruturas baseadas no núcleo salicilato. A intenção seria obter um derivado que apresentasse a mesma (ou superior) eficácia e menores efeitos adversos. Ele obteve o composto ácido acetilsalicílico, o qual apresentou propriedades farmacológicas, como analgésico, antipirético e anti-inflamatórios, usado no tratamento de artrites reumáticas, inibição da agregação plaquetária, controle de febre, crise de gota entre outros¹¹.

Atualmente, o ácido acetilsalicílico é comumente conhecido como ASS, e foi desenvolvido e lançado no mercado por meio dos laboratórios Bayer, no ano de 1897, sendo este concorrente dos salicilatos naturais. O composto foi lançado com o nome de aspirina. Um fármaco centenário, que até os dias atuais é utilizado pelas suas importantes propriedades terapêuticas¹¹.

O nome Aspirina é o nome da marca registrada realizada pela indústria farmacêutica Bayer, que perdeu a marca logo após a primeira guerra mundial. A primeira explicação do modo de ação do ácido acetilsalicílico ocorre em 1971, e foi realizada pelo pesquisador John Vane, o qual, no ano seguinte, foi laureado com o prêmio Nobel da Medicina e Fisiologia pela descoberta⁷.

Atualmente, este é um dos fármacos mais utilizados no mundo, com seu consumo médio excedendo à marca de 20.000 toneladas por ano. Segundo pesquisa realizada em Portugal aproximadamente 800.000 pessoas fazem uso do mesmo diariamente, no ranking de despesas com medicamentos no país, fármacos que estão no grupo dos AINE, assim como o ácido acetilsalicílico, ficam somente atrás dos psicofármacos e hipotensores, este fármaco representa 7,6% dessas despesas¹³.

O AAS apresenta propriedades analgésicas, antipirese e efeitos anti-inflamatórios, seu uso clínico é para alívio de dores leves e moderadas, pode ser associado a alguns opióides analgésicos para uso no tratamento do câncer, para distúrbios articulares inflamatórios como artrite reumatoide, febre reumatoide, diminui ataques isquêmicos, trombose após enxerto de trombose, entre outros¹².

A biodisponibilidade oral dos comprimidos de AAS é de 40 a 50% da dose requerida, valores mais baixos de biodisponibilidade foi encontrado para medicamentos que apresentavam revestimentos e microcápsulas. A concentração máxima de AAS no plasma ocorre de 30 até 40 minutos após ingestão do medicamento. Após ingestão do AAS este é hidrolisado (trato gastrointestinal) virando ácido salicílico (metabólito principal), em seguida tem-se a metabolização em ácido salicílico, ácido salicílico glucorônico e ácido genticólico⁸. Quando presente em doses terapêuticas apresenta meio vida de aproximadamente 4 horas, sofre metabolização pelo fígado e é eliminado entre 2 a 3 horas pela via renal⁷. A excreção total do AAS não aumenta com a elevação da dose, em doses altas tem-se aumentado da excreção de AAS não metabolizado⁹.

As propriedades apresentadas pelo ASS ácido acetilsalicílico, anti-inflamatória e analgésica são consequência da inibição da biossíntese de prostaglandinas inflamatogênicas e pró-analgésicas, devido a inibição da (PGHS) enzima prostaglandina endoperoxídeo sintase¹². O seu mecanismo de ação ocorre pela inibição da prostaglandina endoperoxídeo H síntese (PGHS) ou ciclooxigenase (COX), primeiro complexo enzimático envolvido na bioformação das prostaglandinas (PG's) a partir do ácido araquidônico (AA)⁷.

Para determinar a dose terapêutica ideal para o AAS foram realizados estudos que avaliaram os efeitos antitrombóticos, por meio de tais estudos observou-se as doses eficazes (que apresentavam baixa toxicidade). A dose correta analgésica ou antipirética é menor a dose comumente sendo utilizada, de 0,6 a 0,65g. para criança de 50 a 75mg/kg/dia em doses fracionadas, e a média inicial para adultos é de 45 mg/kg/dia em doses também fracionadas¹². Segundo estudo, a dose de 75mg/dia seria eficaz para

reduzir o risco de infarto do miocárdio, a incidência de acidente vascular encefálico e a morte cardiovascular em pacientes com isquemia cerebral transitória⁹. A dosagem de 50 mg por dia se mostrou eficaz para prevenção de acidente vascular encefálico. Nas populações de alto risco de evento cardiovascular a introdução do AAS trouxe benefícios⁹.

Esse fármaco não pode ser usado de forma descontrolada, pois apresentam efeitos adversos seu uso exagerado pode acarretar problemas de saúde graves, como por exemplo indução de lesões gástricas. O AAS pode desencadear broncoespasmo e crises de asma. Devido ao efeito inibitório da agregação plaquetária, o qual pode persistir por vários dias depois a administração, por isso pode desencadear sangramentos e até mesmo hemorragias. Em paciente que sofram de deficiência na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) o ASS pode induzir a hemólise ou anemia hemolítica⁸.

De certa forma o final do primeiro período foi marcado pelo descobrimento do ASS, onde substâncias naturais com propriedades terapêuticas eram descobertas no acaso. Contudo o ASS também foi percussor dos fármacos sintéticos. A sua síntese inclui sob aquecimento, a reação de esterificação do ácido salicílico com anidrido acético¹¹.

A escolha adequada de um AINE no tratamento dependerá das características de cada doente, suas preferências, fatores de riscos/benefícios e efetividade terapêutica desejada, podendo assim, haver possibilidades de diferenciadas respostas. Ainda deve basear-se em sua toxicidade, custo favorável, experiência de emprego e conveniência de administração para o paciente. Dessa forma, o sucesso da terapêutica é obtido através do acompanhamento de uma equipe multiprofissional durante o tratamento¹⁴.

Os conhecimentos técnicos relacionados à medicação são atribuídos ao profissional farmacêutico, que tem a obrigação de transmitir e elucidar as informações necessárias para o paciente/usuário a fim de obter o sucesso fármaco terapêutico. Neste contexto, visto a prática errônea de utilização de fármacos pela sociedade, é possível que o farmacêutico desempenhe papel decisivo e de grande relevância em relação a a morbidade e mortalidade produzidas por medicamentos¹⁴.

CONCLUSÃO

Com base na análise dos artigos selecionados observou-se, as indicações terapêuticas dos AINEs, como ocorre o seu mecanismo de ação, indicações clínicas, farmacocinéticas, uma revisão geral dessa classe, com foco maior no ASS, o pioneiro dos fármacos sintéticos, é um dos mais vendidos e utilizada em todo o mundo, pode-se considerar, tamanho uso a venda livre do mesmo e sua de combater dores leves e moderadas².

A classe terapêutica dos AINES se caracterizam principalmente por inibirem a biossíntese das PGs mediante inibição das COX. Contudo, há em algumas situações, especificidade de bloqueio de isoformas, determinando as subclasses existentes: inibidores não-seletivos de COX e inibidores seletivos da COX-2¹⁶.

Como foi relatado os AINES são indicados para tratar inflamações, dores leves e moderadas, adjuvantes em pós-operatórios, para controle de temperatura corporal. Também são eficazes como adjuvantes no tratamento da gota aguda e em osteoartrose, artroplastia e fibrose cística. Ressaltando que na infância e adolescência o AAS é um dos AINES que podem ser indicados, para controle da dor, febre e inflamação⁶.

A utilização desses fármacos é contraindicada em pacientes que apresentam histórico de hipersensibilidade e úlcera péptica. Ainda há restrições para gestantes, idosos e recém-nascidos, podendo fazer uso de algum AINE com acompanhamento e cautela⁶.

Complicações associadas ao uso de medicamentos dessa classe são existentes e chamam a atenção por apresentarem não só um risco aos usuários, mas vários. Riscos gastrintestinais, cardiovasculares, cerebrovasculares e trombóticos, renais, gestacionais e fetais são atribuídos ao uso crônico e irracional de AINE, o que pode levar a sérias complicações posteriores¹.

REFERÊNCIAS

1. Marin E, Laporta LV, Escarrone AL, Friedrich M, Bittencourt CF. Avaliação da Automedicação com Antiinflamatórios Não-Esteroides em Farmácias Comerciais de Santa Maria-RS. Ciências da Saúde. 2005; V 06 (1): 1-11.
2. Filho AIL, Uchoa E, Guerra HL, Firmo JOA, Costa MFL, Prevalência e fatores associados a automedicação: resultados do projeto Bambuí. Revista Saúde Pública. 2002; V 36 (1): 55:62.
3. Nunes ER, Nascimento JW, Antonialli MMS, Menezes FG. Estudo do uso de medicamentos

- antiinflamatórios em drogaria da região central de Guarulhos (SP). *ConSciential saúde*. 2006; V 5: 83-89.
4. Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista Psiquiatria RS*. 2008; V 30 (1).
 5. Batlouni M, Anti-inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vascular e Renais. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2010; V 94 (4): 556-563.
 6. Silva JM, Mendonça PP, Partata AK. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. *Revista Científica do ITPAC*. 2014; V 7 (4).
 7. Muri EMF, Sposite MMM, Metsavaht L. Antiinflamatórios não- esteroidais e sua farmacologia local. *ACTA FISIATR*. 2009; V 16 (4): 186-190.
 8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores. *Rang & Dale Farmacologia*. Elsevier. 2011; ed: 7: 318-325.
 9. Miranda JAT, Cunha RR, Gimenes DT, Munoz RAA, Richter EM. Determinação simultânea de ácido ascórbico e ácido acetilsalicílico usando análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica pulsada. *Quim. Nova*. 2012; V 35 (7): 1459-1463.
 10. Junior CV, Bolzani VS, Barreiro EJ. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. 2006; V 209 (2): 326-3337.
 11. Furst DE, Ulrich MDRW. Farmacologia básica e clínica. Fármacos antiinflamatórios não-esteróides, fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, analgésico não-opióides e fármacos usados no tratamento da gota. 2010; 10.ed: 516-520.
 12. Couto G, Macedo G, Ribeiro F, Hemorragia alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatórios não esteroide em Portugal Resultados do estudo PARAINES. *Jornal Português de Gastrenterologia*. 2010; V 17.
 13. Nascimento DMd, Pigozzo AA, intervenção medicamentosa entre anti-hipertensivos e Anti-inflamatórios não esteroidais. *Revista Científica da FOH*. 2013; 1 (1): 4.
 14. Aquino DSd. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade. *Ciências e saúde coletiva*. 2008; 13: 4.
 15. Andrade P, Pires. Potencial analgésico, anti-endematogênico, antipirético e atividade ulcerogênica de fármacos anti-inflamatórios em roedores. *Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro*; 2009.
 16. Mendes RT, Stanczy RCP, Sordi R, Otuki MF, Santos FAd, Fernandes D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Ver Bras Peumatol*. 2012; 52 (5): 9.
 17. Maldonado VB. Efeitos microscópicos do ácido acetilsalicílico (aspirina) e do acetaminofeno (tylenol) na movimentação dentária induzida e nas reabsorções radiculares associadas. *USP*; 2009.