

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES E SUAS PROPRIEDADES GERAIS

Jerusa Marques da Silva¹, Patrícia Pereira Mendonça¹, Anette Kelsei Partata²

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINE's) 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 anti-inflamatória, 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. Todavia, as ciclooxigenases expressam ações distintas. As propriedades farmacológicas dos AINE's decorrem principalmente da ação inibitória sobre a COX-2, enquanto as reações adversas são resultantes da inibição da COX-1. São múltiplos os riscos evidenciados à utilização exacerbada de AINE: riscos cerebrovasculares, renais, hepáticos, cardiovasculares e trombóticos, gastrintestinais, gestacionais e fetais. Essa revisão tem por objetivo descrever a classe terapêutica dos AINEs, ao evidenciar suas propriedades farmacológicas, indicações clínicas e reações adversas; relacionar os riscos mais frequentes associados ao seu uso crônico e irracional e ressaltar a importância da assistência farmacêutica na seleção e seguimento da terapia. A avaliação risco/benefício deveria ser realizada na seleção do fármaco e seguimento da farmacoterapia, a fim de obter sucesso no tratamento do paciente. Contudo, cabe ao farmacêutico exercer suas habilidades e responsabilidades na orientação e intervenção, subsidiando quipe médica na prática clínica.

Palavras-Chave: Anti-inflamatórios Não-esteróides. Ciclooxigenase. Inflamação.

The non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) compose one of the classes of drugs more widespread around the world, they are used in the treatment of acute and chronic pain due the process of inflammation. They have anti-inflammatory, analgesic and antipyretic action by inhibiting prostaglandin synthesis by cyclooxygenase 1 (COX-1) and cyclooxygenase 2 (COX-2), creating selective and non-selective subgroups. However, the cyclooxygenase express different actions. The pharmacological properties of NSAIDs arise mainly from the inhibitory action on COX-2, while the adverse reactions are due to the inhibition of COX-1. There are potential risks associated with the exaggerated use of NSAIDs: cerebrovascular, renal, hepatic, cardiovascular and thrombotic events, gastrointestinal, pregnancy and fetal. This review aims to describe the class of NSAIDs therapy by enhancing their pharmacological properties, clinical indications and adverse reactions; relate the most common risks associated with its chronic use and irrational and emphasize the importance of the pharmaceutical care in the selection and monitoring of the therapy. The evaluation risk/benefit should be conducted in the selection and monitoring of the drug in order to be successful in the treating of the patient. However, it is up to the pharmacist to execute their skills and responsibilities in guiding and intervention, on advice the most appropriate drug therapy, giving support to the medical staff in clinical practice.

Keywords: Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. Cyclooxygenase. Inflammation.

¹ Farmacêuticas. Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos- ITPAC; Av. Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína-TO. Email: lorenalluz@hotmail.com, solivanelimasts@hotmail.com.

² Doutora. Docente. Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos- ITPAC; Av. Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína-TO. Email:anettepartata@hotmail.com.

1. INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) constituem uma das classes de fármacos mais difundidas em todo mundo, abrangendo diferentes especialidades no mercado global, utilizados no tratamento da dor aguda e crônica decorrente do processo inflamatório. Possuem propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética e sua ação decorre 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.

A isoforma COX-1 encontrada em vários tecidos é uma enzima constitutiva, desempenhando função ao promover homeostasia. Por outro lado, a COX-2 é uma enzima induzida na inflamação, influenciando os eventos vasculares. Tais enzimas estão envolvidas diretamente na produção de prostaglandinas, as quais 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 funcionais. Devido à alta prevalência do uso de AINE, são evidenciadas disfunções cerebrovasculares, renais, hepáticas, cardiovasculares e trombóticas, gastrintestinais, gestacionais e fetais, elevando o índice de morbimortalidade.

Esse grupo de medicamentos deve ser empregado após fazer um balanço entre riscos e benefícios para o paciente. A partir de estudos individuais relacionados, a seleção e seguimento terapêutico são feitos com ênfase nas interações medicamentosas e seus riscos. Entretanto, é a classe de medicamento mais empregada na prática clínica atualmente, o que possibilita desenvolver ou agravar riscos ao seu uso irracional. Nesse sentido, a presença do

farmacêutico contribui diretamente na racionalização e intervenção terapêutica.

Devido à ampla escala de consumo dos AINE, o presente estudo se torna necessário por elucidar 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 indiscriminado.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 História

O controle da dor e febre, associadas ou não a inflamação, tem sido uma preocupação desde os mais primários na origem humana. Da casca do salgueiro (*Salix alba vulgaris*), Lerouxem 1827, isolou a salicina. Mais tarde, Piria, em 1838, isolou o ácido salicílico. Em 1844, Cahours isolou o ácido salicílico do óleo de gaultéria. Kolbe e Leutemann, em 1860, conseguiram obter o ácido salicílico através de síntese. E finalmente em 1899, foi introduzido na prática clínica o ácido acetilsalicílico (AAS) (CARVALHO, 2010).

Com a toxicidade, principalmente gastrointestinal, procuraram sintetizar substâncias com menos efeitos adversos. Então, em 1950, desenvolveram a fenilbutazona, o primeiro anti-inflamatório não-salicilato. Contudo, foram observados efeitos adversos distintos, como agranulocitose, ocasionando progressivo abandono, o qual é raramente utilizado. A partir de 1960, foram desenvolvidos outros derivados ácidos ou não, com ações analgésicas e anti-inflamatórias cada vez mais eficazes e menos efeitos indesejáveis (JÚNIOR, 2007; KLIPPEL, 2001; *apud* MONTEIRO, *et al*, 2008).

Estudo da atividade anti-inflamatória do AAS demonstrou que a ação estaria ligada à capacidade dessa substância inibir a

produção de PG, por provável competição com o sítio ativo da enzima ciclooxigenase (COX). Mais tarde, um pesquisador brasileiro, Sérgio Ferreira, levantou a hipótese de que haveria duas isoformas dessa enzima. Somente, em 1990, que se conseguiu comprovar que a COX é constituída por duas isoformas, com características bem definidas, a COX-1 (fisiológica) e a COX-2 (induzida) (OLIVEIRA, 2007; *apud* CHAHADÉ; GIORGI; SZAJUBOK, 2008).

Na tentativa de aumentar a aceitação desses fármacos pelos pacientes, reduzir a toxicidade e aumentar sua ação anti-inflamatória, vem se desenvolvendo inúmeros AINE (SOLOMON, 2007; BRENOL, 2000; *apud* MONTEIRO *et al*, 2008).

Em 1995, a comercialização alcançou a cifra de 2,2 bilhões de dólares, com 73 milhões de prescrições anuais em todo mundo (SIMON, 1995 *apud* FERREIRA; WANNMACHER, 2006). No entanto, devido à preocupação a respeito de alguns fármacos, houve queda de 15% nas prescrições dos AINE desde 2004. Porém, a utilização dessa classe medicamentosa é muito difundida no mundo e continua a se expandir (ARDOIN, 2006; *apud* MONTEIRO *et al*, 2008).

2.2 Classificação

Os AINE constituem uma extensa classe de compostos heterogêneos com estruturas químicas variantes, podendo ser distribuídos em classes, de acordo com seu grupo químico (Figura 1). Admite-se que as diferenças na ação primária entre fármacos estejam na distribuição em subclasses de acordo com sua seletividade (CARVALHO, 2010; RANG *et al*, 2007).

Os tradicionais AINE inibem as mesmas enzimas de forma reversível e não-seletiva. No entanto, existem fármacos que

acetilam as isoenzimas (COX-1 e COX-2) de forma irreversível. Sabe-se que as ações anti-inflamatória, antipirética e analgésica decorrem da inibição sobre a COX-2, enquanto os efeitos indesejáveis são resultantes da inibição da COX-1. Seus principais efeitos colaterais são gastrite, disfunção plaquetária, comprometimento renal e broncoespasmo (CARVALHO, 2010; JÚNIOR, 2007; *apud* MONTEIRO, *et al*, 2008).

A introdução dos inibidores seletivos da COX-2 na prática clínica visa manter a eficácia anti-inflamatória sem os efeitos gastrintestinais indesejáveis. Hoje se dispõe de alguns inibidores seletivos da COX-2, por exemplo, os coxibes, que se ligam seletivamente ao local ativo da enzima COX-2 e a bloqueia com mais eficácia que a COX-1. Nota-se que essa subclasse tem efeito analgésico e anti-inflamatório semelhante aos demais AINE, estando em primeira escolha para o tratamento de idosos e pacientes predispostos a ulceração e sangramento digestivo. Todavia estudos sugerem toxicidade associado ao seu uso (ROBERTS, 2001; CHEER, 2001; *apud* FERREIRA; WANNMACHER, 2006).

INIBIDORES NÃO-SELETIVOS DA COX

Derivados do Ácido Salicílico (salicilatos)

Ácido Acetilsalicílico (Aspirina), Salicilato de Sódio, Salicilato de Metila, Diflunisal, Flunfenisal, Sulfassalazina, Olsalazina

Derivados Pirazolônicos

Dipirona, Fenilbutazona, Apazona, Sulfimpirazona

Derivados do Para-aminofenol

Paracetamol (Acetaminofeno)

Derivados do Ácido Indolacético e Ácido Indenoacético

Indometacina, Sulindaco, Etodolaco

Derivados do Ácido N-fenilantranílico (fenamatos)

Ácido Mefenâmico, Ácido Meclofenâmico, Ácido Flufenâmico, Ácido Tolfenâmico, Ácido Etofenâmico

Derivados do Ácido Pirrolalcanoico

Tolmetino, Cetorolaco

Derivados do Ácido Fenilacético

<p><i>Diclofenaco de Sódio, Aceclofenaco</i> Derivados do Ácido Propiônico <i>Ibuprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Cetoprofeno, Fenoprofeno, Oxaprozino, Indoprofeno, Ácido Tiaprofênico</i> Derivado do Ácido Enólico (Oxicam) <i>Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Sudoxicam, Isoxicam, Ampiroxicam, Droxicam, Lornoxicam, Cinoxicam, Ampiroxicam, Pívoxicam</i> Derivado do Ácido Naftilacético <i>Nabumetona, Proquazona</i> Derivados do Ácido Carbâmico <i>Flupirtina</i></p>
INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2
<p>Derivado da Sulfonanilida <i>Nimesulida</i> Derivado do Ácido Indolacético <i>Etodolaco</i> Derivado FuranonaDiarilsubstituído <i>Rofecoxib</i> Derivado PirazolDiarilsubstituído <i>Celecoxib</i> Derivado BiperidínicoDiarilsubstituído <i>Etoricoxib</i> Derivado IsoxazolDiarilsubstituído <i>Valdecoxib</i></p>

Tabela 1. Classificação dos anti-inflamatórios não-esteróides (AINE). - Fonte: CARVALHO, 2010; RANG, *et al.*, 2007.

2.3 Farmacocinética

A diversidade química dos AINE é responsável pela ampla variedade de características farmacocinéticas. Mas, de forma geral, possuem propriedades básicas em comum. São ácidos orgânicos fracos, com exceção da nabumetona que é pró-fármaco. A maior parte dos medicamentos é bem absorvida por via oral, e a sua biodisponibilidade não é consideravelmente modificada pela presença de alimentos (FURST; ULRICH, 2010).

O metabolismo se dá principalmente, pelo fígado, através das famílias CYP3A ou CYP2C das enzimas P450. Embora, a eliminação final mais importante seja via renal, quase todos os AINE sofrem variações de excreção biliar e reabsorção (circulação êntero-hepática). A maior parte da classe

terapêutica liga-se altamente à albumina plasmática, cerca de 98%. Pacientes com hipoalbuminemia apresentam maiores concentrações da forma livre da substância, que corresponde à sua forma ativa (FURST; ULRICH, 2010).

Todos os AINE podem ser encontrados após administração repetida, no líquido sinovial. Os fármacos com meias-vidas curtas permanecem nas articulações por maior período de tempo comparado com o previsto, enquanto os fármacos com meias-vidas mais longas desaparecem do líquido sinovial em uma taxa proporcional às suas meias-vidas. Os AINE mais lipossolúveis penetram o sistema nervoso central (SNC) com facilidade e estão associadas a leves alterações de humor e na função cognitiva (FURST, 2010; MONTEIRO *et al.*, 2008; ULRICH, 2010).

2.4 Farmacodinâmica

Sabe-se que as PGs são produtos do ácido araquidônico, o qual é o mais abundante e importante precursor dos eicosanóides obtido do ácido linoleico ou em dieta (FITZGERALD; SMYTH, 2010). Para que ocorra a síntese de eicosanóides, o araquidonato deve ser liberado dos fosfolipídios da membrana pela enzima fosfolipase A₂. Mediadas por duas vias enzimáticas, a sua metabolização ocorre em etapas sequenciais; a via das COX desencadeia a biossíntese das PGs, prostaciclina e tromboxanos, coletivamente denominados prostanóides; e a via das LIPOX, responsáveis pela síntese dos leucotrienos, e outros compostos (CARVALHO, 2010; FURST; ULRICH, 2010).

A ação principal dos AINE decorre da inibição da biossíntese de PG, efetuada mediante a inativação das COX. No entanto, alguns AINE possuem mecanismos de ação adicionais como, inibição da quimiotaxia,

infra-regulação da produção de interleucina1, diminuição na produção de radicais livres e superóxido e interferência nos eventos intravasculares mediados pelo cálcio (FURST; ULRICH, 2010).

A PG produzida pela COX está envolvida em diversos processos fisiológicos e patológicos. Na secreção gástrica, homeostasia e manutenção da função renal, as PGs participam de forma fisiológica mediadas pela COX-1. Enquanto a COX-2 é induzida na inflamação, como resposta do tecido lesado, contribuindo para o desenvolvimento de alterações patológicas (CARVALHO, 2010).

2.5 Efeitos Farmacológicos

Todos os AINE são antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios, com exceção do paracetamol que tem ação antipirética e analgésica, mas praticamente não possui atividade anti-inflamatória (BURKER; FITZGERALD; SMYTH, 2006).

O hipotálamo regula a temperatura corporal mantendo o equilíbrio entre a produção e a perda de calor. Com o desequilíbrio desse termostato, ocorre a febre refletida a partir de uma infecção ou resultado de uma lesão ou doença maligna. Em todas essas condições, aumentam a formação de citocinas, seguido de aumento das PGs no hipotálamo. A ação antipirética dos AINE está fundamentada por inibir a produção de PG no hipotálamo (RANG, *et al*, 2007).

Os AINE são eficazes em dor leve a moderada, especialmente em dores originadas no processo inflamatório ou lesão tecidual. Há dois sítios de ação no qual os fármacos podem agir. Em primeiro instante, periféricamente, diminuindo a produção de PG sensibilizando os mediadores químicos da inflamação e seus eventos vasculares. Sua segunda ação é central, menos caracterizada possivelmente

na medula espinhal. As lesões inflamatórias aumentam a liberação de PG na medula, o que facilita a transmissão de dor através de neurônios (RANG, *et al*, 2007).

As reações inflamatórias são coordenadas por muitos mediadores e podem ser produzidas por vários mecanismos independentes. Os AINEs reduzem principalmente os componentes da resposta inflamatória em que as PGs derivadas da COX-2, desempenham papel significativo. A dor, o edema e o aumento de fluxo sanguíneo associado à inflamação, sofrem ação direta dos AINE, todavia o progresso da doença adjacente não sofre nenhuma interferência (RANG, *et al*, 2007).

2.6 Indicações Clínicas

Ao inibirem a síntese de PG e tromboxano, os AINEs são úteis em manifestações sintomáticas musculoesqueléticas, em pacientes com artrite reumatóide, polimiosite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica progressiva, poliartritenodosa e espondilite anquilosante. Demonstram eficácia na dismenorréia primária, mastocitose sistêmica, serosites lúpicas (pleurite e pericardite). São também utilizados como adjuvantes no tratamento da gota aguda e em osteoartrose, artroplastia e fibrose cística (FERREIRA; WANNMACHER, 2006 BURKER; FITZGERALD; SMYTH, 2006).

No tratamento específico da gota aguda, é relatada a eficácia de alguns AINEs, tais como, etoricoxibe, celecoxibe (RUBIN *et al*., 2004 *apud* BURKER; FITZGERALD; SMYTH, 2006), indometacina, naproxeno e sulindaco. Porém, somente os três últimos são os únicos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (BURKER; FITZGERALD; SMYTH, 2006).

As indicações mais comuns de AINE na infância e adolescência são no controle da

febre, dores agudas e crônicas, e inflamação. O ácido acetilsalicílico, o naproxeno, o ibuprofeno e o tolmentin são os únicos aprovados pela FDA para uso na faixa etária pediátrica (HILARIO; TERRERI; LEN, 2006).

Os inibidores seletivos da COX-2 são indicados nos pacientes que apresentam efeitos colaterais comprovadamente relacionados ao uso de AINE não-seletivos, como a intolerância gástrica não controlada pela associação de medicamentos gastroprotetores (HILARIO; TERRERI; LEN, 2006).

Rotineiramente, os AINEs são indicados por vários especialistas, como pediatras, otorrinolaringologistas, reumatologistas, ginecologistas e ortopedistas, que são os maiores prescritores desses medicamentos (PERROTT, 2004; RUIZ, 2002; *apud* HILARIO; TERRERI; LEN, 2006).

2.7 Contraindicações

Em dores leves e moderadas não se recomenda AINE, na crença de que tenham efeitos superiores ao de analgésicos sem ação anti-inflamatória. Não devem ser empregados em situações em que a reação inflamatória não deva ser inibida, como traumas e infecções. A inflamação é componente indispensável à reparação tecidual e representa uma das defesas do organismo. Em muitas condições, o tratamento deve ser direcionado especificamente à gênese do problema (por exemplo, antimicrobianos em infecções) (FERREIRA; WANNMACHER, 2006).

Em idosos, o uso de AINE deve ser considerado com cautela, visto o aumento do risco de sangramento gastrointestinal e perfurações, manifestações que podem ser fatais. Os AINEs não são recomendados em gestantes. Se forem muito necessários, utiliza-se o ácido acetilsalicílico em baixas doses por ser provavelmente o mais seguro,

pois não se associa a efeitos teratogênicos em humanos. Todavia, deve ser suspenso antes do tempo previsto para o parto a fim de evitar complicações como trabalho de parto prolongado, aumento de hemorragia pós-parto e fechamento intrauterino prematuro do ducto arterioso (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Ohlsson (2010; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012) ressalta a restrição do uso de AINE em crianças pelo receio do aparecimento da síndrome de Reye. Uma exceção é o uso de ibuprofeno intravenoso (sol. inj. 5mg/ml) em recém-nascidos prematuros. No entanto, não existe tal forma farmacêutica no Brasil.

Pacientes com história de ulceração péptica ou em alto risco para o desenvolvimento de efeitos adversos gastrintestinais, preferencialmente, não devem receber AINE. Se o tratamento for imprescindível, medidas de proteção gástrica devem ser providenciadas (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Há restrições no uso de AINE em pacientes com histórico de hipersensibilidade, que se manifestam com reações de urticária generalizada, angioedema, edema de glote, laringoespasma, rinite, dermatite, hipotensão e choque anafilático. Existe ainda hipersensibilidade cruzada, de modo que pacientes que apresentem a um representante da classe, não devem receber nenhum AINE. Para controlar dor e inflamação, agentes de outras classes farmacológicas devem ser utilizados (LEMANSKE, 2010 *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

2.8 Reações Adversas

Procura-se dimensionar a questão dos efeitos colaterais dos AINEs, tanto no que se refere a real incidência de efeitos irritativos induzida por agentes não-seletivos quanto à

propagada ausência desses efeitos atribuída a inibidores seletivos de COX-2. Efeitos estes que acarretam disfunções sobre os sistemas cardiovascular, cerebrovascular, renal e reprodutor feminino. Em relação à cardiotoxicidade, questiona-se a utilização dos coxibes e seus efeitos, comum a todos os representantes (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

As complicações gastrintestinais podem estar associada ao uso dos AINEs, e não se pode esquecer que o uso crônico dessas medicações pode acarretar esofagite, gastrite ou duodenite, úlcera gástrica ou duodenal. Além disso, a utilização concomitante de corticosteróides, anticoagulantes e a história pregressa do paciente são os principais fatores de riscos para estas complicações. Os efeitos no sistema renal por AINE se atribui à inibição da síntese de PG, o que leva a isquemia renal reversível, declínio da pressão hidrostática e insuficiência renal aguda (WOLFE, 1999; apud MONTEIRO, *et al.*, 2008).

Não há estudos na literatura que comprovem a segurança do uso de AINE no esquema de tratamento por curto período. Isto, no entanto, não descarta a possibilidade de efeitos adversos atribuído ao AINE (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

2.9 Riscos Gastrintestinais e Estratégias de Proteção

Achado endoscópico de lesão na mucosa gastroduodenal aparece em 20–40% dos pacientes em uso de AINE. Apesar de, contemporaneamente, ocorrer diminuição na incidência geral de úlcera péptica, há aumento daquelas associadas ao uso de AINE em adultos e idosos, em quem riscos de complicações e necessidade de internação são maiores (SUNG, 2009; apud PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Segundo BRENOL (2000; apud CHAHADÉ; GIORGI; SZAJUBOK, 2008), é através do uso de AINE que se inibe a síntese de PG por meio do bloqueio da enzima de COX-1, especialmente PGI₂ e PGE₂, que servem como agentes citoprotetores da mucosa gástrica. Estes eicosanóides agem inibindo a secreção ácida pelo estômago, aumentando o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica e promovendo a secreção de muco citoprotetor. Ao inibir a sua síntese, acarreta ao estômago maior suscetibilidade às lesões, cujo aspecto característico com infiltrado inflamatório levou ao uso da denominação de gastropatia por AINE. Além disso, diminui a adesividade plaquetária, aumentando os riscos de sangramento. A indometacina, sulindaco e meclofenamato sódico apresentam acentuada recirculação enteropática, o que aumenta os efeitos tóxicos desses fármacos.

Como os efeitos colaterais são mediados principalmente pela inibição da COX-1, acreditava-se que os inibidores seletivos da COX-2 seriam uma alternativa mais segura. Entretanto, apesar de alguns estudos terem referido menor frequência de complicações gastrintestinais com os inibidores da COX-2 do que com os AINEs convencionais, a recente preocupação com a segurança cardiovascular tem limitado a utilização dos medicamentos dessa subclasse (HILÁRIO, TERRERI, LEN; 2006).

A prevenção de úlceras gástricas e duodenais em pacientes que usam de forma crônica os AINEs sem possibilidade de suspendê-los, pode ser obtida com misoprostol, inibidores da bomba de prótons (IBP) e doses duplas de antagonistas H₂. Em usuários de AINE, o emprego concomitante de doses usuais de antagonistas H₂ diminui o risco de úlcera duodenal, mas não o de úlcera gástrica, a mais frequentemente associada a anti-

inflamatórios (FELDMAN, 2009; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Latimer (2009; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012) apresenta estudos de custo-efetividade em pacientes com osteoartrite, o qual demonstrou que a adição de IBP a qualquer AINE aumenta a estimativa de ganho na qualidade de vida.

Revisão sistemática sugere, após modelagem econômica, que a associação de antagonistas de receptores H₂ ou IBP a AINE não-seletivo deveria ser uma estratégia custo-efetiva para evitar úlcera endoscópica em pacientes que necessitam de uso prolongado de AINE (BROWN, 2006; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

2.10 Riscos Cardiovasculares, Trombóticos e Cerebrovasculares

A decisão de iniciar tratamento com AINE deve sempre ser precedida de avaliação individual do risco cardiovascular, considerando cuidadosamente o balanço entre benefícios e riscos. Tanto coxibes quanto AINE não-seletivos têm diferentes graus de segurança cardiovascular. Particularmente rofecoxibe e diclofenaco associam-se as mais acentuadas morbimortalidade cardiovasculares. Por isso, devem ser prescritos com cautela, inclusive a indivíduos sadios, já que alguns fármacos dessa classe são vendidos sem prescrição médica (FOSBOL, 2010; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

A enzima COX-2 resulta na formação de PG, em especial PGI₂. Esta promove efeito antitrombótico, vasodilatação e redução da agregação plaquetária. Inibindo essa enzima através do uso de inibidores seletivos da COX-2, poderiam afetar o equilíbrio entre alguns eicosanóides (TXA₂ e PGI₂), levando ao aumento de eventos trombóticos e cardiovasculares (SARAIVA, 2007; *apud* CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008).

Usuários habituais de inibidores não-seletivos da COX e de inibidores seletivos da COX-2 foram avaliados por Haag (2008; *apud* BATLOUNI, 2010), estes tiveram maiores riscos de acidente cerebrovasculares, porém não os que tomaram inibidores seletivos da COX-1. Contudo, não se pode limitar esses riscos somente aos usuários de AINE seletivos.

Estudo demonstrado por Kearney (2006; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012) apresentou ocorrência de evento vascular em pacientes que estavam sob uso de AINE não-seletivos e inibidores seletivos de COX-2. Em comparação a placebo, inibidores seletivos de COX-2 associaram-se significativamente ao aumento na incidência de eventos cardiovasculares, principalmente infarto do miocárdio. A incidência de eventos vasculares graves foi similar entre inibidores seletivos de COX-2 e qualquer AINE não-seletivo.

O uso crônico de AINE pode aumentar em 5-6mmHg a pressão média em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e pode interferir na eficácia de alguns anti-hipertensivos (BATLOUNI, 2010).

Scott (2008; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012) apresenta análise de estudos observacionais e ensaios clínicos aleatórios que demonstraram que a utilização de AINE não-seletivo aumenta o risco relativo de insuficiência cardíaca em 30-100%. No entanto, o risco absoluto é pequeno: menos de um paciente desenvolve insuficiência cardíaca atribuída a AINE por 100 pacientes/ano de tratamento.

Em relação aos representantes da nova classe desenvolvida (coxibes), é prudente adotar medidas cautelosas. As prescrições destes devem ser reservadas a pacientes com alto risco gastrointestinal, sendo contraindicado em pacientes que possuem doença coronariana e

cerebrovasculares estabelecidas (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008).

2.11 Riscos Renais

A toxicidade induzida por AINE é geralmente atribuída ao bloqueio da atividade da COX-1, enquanto que a ação anti-inflamatória resulta do bloqueio da COX-2, por se apresentarem de forma constitutiva e indutiva respectivamente. No entanto, estudos realizados nos últimos anos demonstram que a COX-2 está constitutivamente expressa no rim. Essa toxicidade ocorre tanto com os inibidores seletivos quanto com os não-seletivos das ciclooxigenases (WHELTON, 2001; *apud* MICHELIN *et al*, 2006).

Como a COX-1 e a COX-2 estão presentes nos rins, todas as classes de AINE podem causar, em maior ou menor grau, lesão ao órgão. Até pouco tempo, acreditava-se que a toxicidade renal estava associada apenas aos inibidores da COX-1, devido à maior quantidade dessa enzima nos rins (BRICKS, 2005; *apud* MELGAÇO *et al*, 2010).

De acordo com Melgaço, *et. al* (2010), as PGs exercem funções nos rins e estão envolvidas na homeostase de sódio e água, na liberação de renina, na circulação regional, no balanço de potássio e no tônus vascular local. Junto com outros mediadores, as PGs preservam a homeostase renal mesmo na ausência dos mediadores conseguem promover equilíbrio. Nas regiões dos rins, as prostaciclina dilatam os vasos, diminuindo a resistência vascular renal, o que aumenta a perfusão do órgão, ocasionando a redistribuição do fluxo sanguíneo renal.

Ao inibir esses mecanismos promovidos pelas PGs através dos AINEs, tende a diminuir a perfusão renal e redistribuir o fluxo sanguíneo e na hipovolemia, há o estímulo do sistema renina-angiotensina, ocorrendo vasocons-

trição e retenção de sódio e água, processo que termina em desordens como distúrbios hidroeletrólíticos, síndrome nefrótica e, em certas condições, insuficiência renal aguda (EJAZ, 2004; *apud* MELGAÇO, *et al.*, 2010).

Os anti-inflamatórios seletivos afetam menos os indivíduos com função renal normal, e afetam de modo semelhante os pacientes com alterações renais prévias e, nestes, a gravidade do quadro é diretamente proporcional ao tempo de terapia. Estudos clínicos recentes mostram que o papel funcional da COX-2 nos rins está principalmente associado à manutenção da homeostase hidroeletrólítica, enquanto a COX-1 parece estar mais relacionada à manutenção da filtração glomerular normal (WHELTON, 2001; *apud* MICHELIN, 2006).

A prescrição dessa classe de drogas deve ser criteriosa, especialmente para os pacientes considerados de alto risco para desenvolver lesão renal, como idosos, hipertensos, diabéticos, pacientes hipovolêmicos ou em uso de diuréticos (MELGAÇO, *et al.*, 2010).

2.12 Riscos Gestacionais e Fetais

Durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez, o uso de AINE não é recomendado. Se for absolutamente necessário, emprega-se o fármaco com maior experiência de uso, na menor dose e pelo menor tempo possível. Ibuprofeno é o agente preferencial na gravidez, mas seu uso é em último caso, pois a ausência de investigação não permite aos fabricantes assegurar a utilização no início da gravidez. Porém, está contraindicado após 30 semanas de gestação pelo risco de fechamento prematuro do ducto arterial e diminuição do líquido amniótico. Se o uso de AINE se fizer necessário após 30 semanas, deve-se monitorar a circulação fetal e o líquido amniótico por ultrassonografia, uma ou até

duas vezes por semana (ODOULI, 2003; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Oudouli (2003; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012) apresentou estudo populacional que demonstrou aumento de 80% na taxa de risco de aborto espontâneo associado ao AINE, aumentando esse risco com uso próximo da concepção ou por mais de uma semana.

Estudos analisam a associação entre uso de ácido acetilsalicílico e AINE e risco de malformações congênitas. Nesse estudo, nenhum medicamento associou-se significativamente à elevação de risco de malformação cardíaca. Porém, evidenciou-se associação significativa de risco de malformação orofacial quando o AINE foi usado durante o primeiro trimestre de gravidez (BERARD, 2008; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Tanto a COX-1 como a COX-2 são expressas no miométrio durante a gravidez. Na gravidez, a expressão da COX-2 é maior do que a expressão da COX-1 no miométrio. Esses achados sugerem que a COX-2 seria responsável pela produção de PG durante o trabalho de parto e que a inibição seletiva da isoenzima COX-2 poderia retardar o trabalho de parto espontâneo em mulheres grávidas (ZUO *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

2.13 Interações Farmacológicas

AINE e paracetamol são frequentemente prescritos simultaneamente. Estudos com a associação de ibuprofeno e paracetamol não demonstraram interação com uso concomitante e isolado dos dois fármacos (SETAKIS, 2010; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (2008; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012) reconhece que todos os medicamentos da classe de AINE

podem antagonizar os efeitos cardioprotetores do ácido acetilsalicílico. Recomenda-se que para o paciente com osteoartrite que faz o uso de ácido acetilsalicílico em baixa dosagem deve ser prescrito outro analgésico que não seja o AINE para o manejo de dor.

A FDA (*apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012) recomenda aos profissionais de saúde o espaçamento de tempo entre as administrações desses dois fármacos. Ainda destaca haver risco mínimo de diminuição do efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico com uso de ibuprofeno. Entretanto, sugere que pacientes em uso de ácido acetilsalicílico de liberação imediata usem a dose de ibuprofeno (400mg) pelo menos 30 minutos após a ingestão ou 8 horas antes da administração do ácido acetilsalicílico para evitar a possível redução dos efeitos antiplaquetários.

Pacientes em tratamento anti-hipertensivo com diuréticos de alça, antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e betabloqueadores alfa não devem receber concomitantemente AINE, por interagirem entre si, revertendo o efeito dos anti-hipertensivos (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Uso concomitante de AINE e diuréticos de alça requer cautela e monitoramento, visto os riscos potenciais de redução do efeito anti-hipertensivo e aumento de incidência de insuficiência renal. A interação entre a maioria dos AINEs (exceto indometacina) e diuréticos tiazídicos parece pouco reduzir o efeito anti-hipertensivo desses (BAXTER, 2006; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

A combinação de IECA ou ARA-II com diurético pode causar insuficiência renal aguda (IRA) mesmo com o uso concomitante de curto prazo de AINE (ACE,

2003; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Estudo mostrou que uso concomitante de medicamentos cardiovasculares e AINE aumentou o risco de IRA. No mercado brasileiro existem várias apresentações comerciais que combinam doses fixas de diuréticos com IECA ou com ARA-II, motivando preocupação quanto ao uso de AINE nesses pacientes (HUERTA, 2006; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

O risco de sangramento gastrointestinal é aumentado quando AINE é administrado com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Análise de estudos mostrou aumento significativo do risco de sangramento gastrointestinal após uso de ISRS com a utilização de AINE (LOKE, 2008; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

2.14 Seleção, Prescrição e Seguimento

A seleção do AINE ideal dependerá diretamente de fatores de risco individuais, da resposta terapêutica desejada e de preferências pessoais. Todos os AINEs têm similar eficácia quanto

à ação anti-inflamatória. Evidências comprovam que coxibes comparados a tradicionais inibidores orais de COX-2, AINEs orais entre si e AINEs orais *versus* paracetamol são igualmente eficazes na redução de dor em doenças musculoesqueléticas agudas e crônicas (GOTZSCHE, 2010; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Entretanto, podem originar diferenciadas respostas terapêuticas individuais, cujo mecanismo não está elucidado em estudos clínicos. Em pacientes não-responsivos a um dado AINE, pode-se substituí-lo por outro, preferencialmente de diferente outro subgrupo. Havendo eficácia similar, a escolha deve basear-se em outros critérios: toxicidade relativa, conveniência de administração para o paciente, custo comparativamente favorável e experiência de emprego (FERREIRA; WANNMACHER, 2006).

Para os AINE considerados como medicamentos essenciais, os esquemas terapêuticos estão descritos na Tabela 2.

REPRESENTANTES	ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO		
	Prodose oral	Dose máxima diária	Intervalo entre doses
<i>Acido acetilsalicílico</i>			
Adulto	1.000mg	5.000mg	6 horas
Criança	Não recomendado		
<i>Ibuprofeno</i>			
Adulto	300-600mg	2.400mg	6 horas
Criança > de 3 meses	5-10mg/kg/dose	40mg/kg/dia	6-8 horas

Tabela 2. Esquemas terapêuticos anti-inflamatórios de AINE para adultos e crianças - Fonte: Pinheiro; Wannmacher, 2012.

É importante lembrar que dobrar a dose de um AINE pode-se levar a um discreto aumento de efeito que pode não ser clinicamente relevante, mas resulta em

acentuados efeitos adversos. Preferencialmente são usados por via oral, mas existem AINEs tópicos em forma de gel, aerossol e creme, com os quais se demonstrou redução de dor aguda de origem musculoesquelética, sem ocorrência dos efeitos adversos sistêmicos associados com o uso oral (MASSEY, 2010; *apud* PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

As finalidades terapêuticas desses anti-inflamatórios são variadas, dada a multiplicidade de manifestações clínicas das doenças para as quais estão indicados. Diminuição de dor, eritema e edema são medidas clínicas de eficácia dos AINEs. Em artrite reumatóide e osteoartrose, redução de rigidez matinal e sensibilidade articular e aumento de capacidade funcional comprovam o benefício desses medicamentos (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Todavia, os benefícios contrastam com seus efeitos adversos, predominantemente, gastrointestinal e renal, possuindo variações em sua intensidade e prevalência, o que leva a um balanço entre riscos envolvidos e benefícios para o paciente (FERREIRA; WANNMACHER, 2006).

2.15 A Importância do Farmacêutico no Uso Racional de Medicamentos

O uso indiscriminado de medicamentos também pode ocasionar maiores resultados indesejáveis do que benefícios. Além disso, o indivíduo pode apresentar alergia a determinados ingredientes da formulação medicamentosa e, em consequência, desenvolver intoxicação (LIMA & RODRIGUES, 2008; *apud* CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2012).

Entre 1986 e 2006, foram registrados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), 1.220.987 casos de intoxicação, com um total de 7.597 (0,6%)

óbitos em todo Brasil. A partir de 1994, os medicamentos assumiram a primeira posição no conjunto de agentes tóxicos estudados (MATOS, 2008; *apud* CRF-SP, 2012).

É nesse cenário que o papel do farmacêutico, enquanto profissional de saúde responsável pela orientação da utilização correta dos medicamentos, faz-se fundamental. Os AINEs compõem uma categoria de medicamentos na qual a orientação e intervenção farmacêutica é o principal fator para o sucesso e segurança da terapia (CRF-SP, 2012).

É válido destacar que a classe de AINE está disponível entre os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs), segundo a RDC 138/03 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O fácil acesso a esses medicamentos torna-os diretamente atrelados ao uso irracional e automedicação, prática comumente vista (CRF-SP, 2012).

O farmacêutico é o profissional que tem como obrigação aconselhar o meio mais adequado para que o paciente se sinta melhor com o tratamento, exigindo, deste profissional, conhecimentos sobre indicações e contra-indicações, interações e o acompanhamento com o médico. Neste processo, o farmacêutico deve encaminhar o paciente ao médico sempre que necessário, atuando com complementaridade (ARANDA DA SILVA, 2007; *apud* CRF-SP, 2012).

Visto que a utilização prolongada e/ou inadequada de AINE traz riscos e malefícios à saúde do usuário, faz-se necessária a presença do profissional farmacêutico exercendo suas responsabilidades e habilidades na assistência farmacoterapêutica ao paciente.

Independentemente de seu grau de desenvolvimento, todos os países precisam de meios para assegurar o uso racional e custo-efetividade dos medicamentos. Nesse sentido, os farmacêuticos podem desempenhar um papel-chave no atendimento das necessidades

do indivíduo e da sociedade (OPAS, 2004; *apud* CRF-SP, 2012).

4. CONCLUSÃO

A classe terapêutica dos AINEs caracteriza-se 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-2. Há ainda grupos distintos e variados que classificam os AINEs de acordo com sua composição e estrutura química.

As ações anti-inflamatória, antipirética e analgésica são esperadas de um AINE, com exceção do paracetamol. Todas as reações decorrentes da utilização desses fármacos ocorrem de forma primária na produção diminuída de PG, prostanoide encontrado no organismo, tanto em processos fisiológicos como patológicos.

Os AINEs são indicados nas doenças musculoesqueléticas, como, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica progressiva, poliarterite nodosa, dismenorréia primária, mastocitose sistêmica, e outros. Também são eficazes como adjuvantes no tratamento da gota aguda e em osteoartrose, artroplastia e fibrose cística. Na infância e adolescência são indicados AAS, naproxeno, ibuprofeno e tolmentina para controle da dor, febre e inflamação.

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 cautela.

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 posteriores.

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

Os conhecimentos técnicos relacionados à medicação são atribuídos ao profissional farmacêutico, que tem o dever de transmitir e elucidar as informações necessárias para o paciente/usuário a fim de obter o sucesso farmacoterapêutico. Visto a prática errônea de utilização de fármacos pela sociedade, é possível que o farmacêutico desempenhe papel crucial e de grande importância quanto à morbidade e mortalidade produzidas por medicamentos.

5. REFERÊNCIAS

BATLOUNI, Michel. Anti-Inflamatórios Não Esteróides: Efeitos Cardiovasculares, Cerebrovasculares e Renais. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. São Paulo, vol. 94, n. 4, p. 556-563, fev./2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X2010000400019&script=sci_arttext>. Acesso em: 19 de set. 2012.

BURKE, Anne; FITZGERALD, Garret A.; SMYTH, Emer. Analgésicos-antipiréticos; Farmacoterapia da gota. In: HARDMAN, Joel G., *et. al.* Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de

Janeiro: McGraw-Hill, 2006. Cap. 26, p. 601-637.

CARVALHO, Wilson Andrade. Anti-inflamatórios Não Esteroides, Analgésicos, Antipiréticos e Drogas Utilizadas no Tratamento da Gota. In: SILVA, Penildo. Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 45, p. 439-466.

CHAHADE, Wiliam Habib; GIORGI, Rina Dalva Neubarth; SZAJUBOK, José Carlos Mansur. Anti-inflamatórios não hormonais. Einstein. São Paulo, vol. 6, n. 1, p. 166-174, 2008. Disponível em: <<http://www.estudoorientado.com.br/conteudo/fckeditor/AINH.pdf>>. Acesso em: 10 de fev. de 2013.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO – CRF/SP. A importância da orientação farmacêutica na dispensação de medicamentos isentos de prescrição. São Paulo, 2012.

FERREIRA, Maria Beatriz C; WANNMACHER, Lenita. Princípios Gerais no Tratamento da Inflamação. In: FUCHS, Flávio Danni; FERREIRA, Maria Beatriz C; WANNMACHER, Lenita. Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 22, p. 294-295.

FERREIRA, Maria Beatriz C; WANNMACHER, Lenita. Anti-inflamatórios não esteróides. In: FUCHS, Flávio Danni; FERREIRA, Maria Beatriz C; WANNMACHER, Lenita. Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 23, p. 296-304.

FITZGERALD, Garret A.; SMYTH, Emer M. Os eicosanóides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e compostos relacionados. In: KATZUNG, Bertram G. Farmacologia Básica e Clínica. 10 ed. São Paulo: AMGH, 2010. Cap. 18, p. 261-274.

FURST, Daniel E.; ULRICH, Robert W. Fármacos anti-inflamatórios não esteroides, fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, analgésicos não-opioides e fármacos usados. In: KATZUNG, Bertram G. Farmacologia Básica e Clínica. 10 ed. São Paulo: AMGH, 2010. Cap. 36, p. 515-524.

HILARIO, Maria Odete Esteves; TERRERI, Maria Teresa; LEN, Cláudio Arnaldo. **Anti-inflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2.** Jornal de Pediatria. Rio Janeiro, vol.82, n.5, p. 206-212, jun./2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v82n5s0/v82n5s0a11.pdf>>. Acesso em 02 de abr. 2013.

MELGAÇO, Sarah Suyanne Carvalho, *etal.* Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. Revista de Medicina do Ribeira Preto. São Paulo, vol. 43, n.4, p. 382-390, jun./2010. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/revista/2010/vol43n4/REV_Nefrotoxicidade%20dos%20anti-inflamat%F3rios%20n%E3o%20esteroidais.pdf>. Acesso em: 22 de out. 2012>. Acesso em: 18 de fev. de 2013.

MICHELIN, Aparecida de Fátima, *et al.* Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib. Revista Ciência Médica. Campinas, vol. 15, n. 4, jul-ago./2006. Disponível em: <<http://periodicos.puccampinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/1103/1078>>. Acesso em: 20 de fev. de 2013.

MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida, *et al.* Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Revista Temas de Reumatologia Clínica. São Paulo, vol. 9, n. 2, maio/2008. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3744>. Acesso em: 21 de fev. de 2013.

PINHEIRO, Rafael Mota; WANNMACHER, Lenita. Uso racional de anti-inflamatórios não

esteroides. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Uso Racional de Medicamentos Temas relacionados. Brasília: Editora MS, 2012. Cap. 5, p. 41-50.

RANG, H. P., *etal.* Fármacos antiinflamatórios e imunossupressores. In: _____. Rang & Dale Farmacologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 14, p. 226-245.