

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES: AGENTES TERAPÊUTICOS NO PROCESSO INFLAMATÓRIO E PRINCIPAIS CONSEQUÊNCIAS DO USO INDISCRIMINADO.

Uma revisão integrativa

Karen Loraine Macena Santon; Vitória Maria Maciel Farias Silva; Missleila Rêgo Silva; Larissa Odenisa Rodrigues da Silva Felix; Juliana Meira De Vasconcelos Xavier.

Faculdade Mauricio de Nassau-FCM-CG; Karen.cgd@hotmail.com

RESUMO

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) são umas das classes de medicação mais usadas no mundo. Agindo no processo de redução da reação inflamatória, inibindo a liberação de prostaglandinas, na atuação de etapas preestabelecidas na via do ácido araquidônico. Objetivo desse estudo é verificar as características dos antiinflamatórios não esteroidais, como agentes terapêuticos no processo inflamatório e principais consequências do uso indiscriminado. Trata-se de uma revisão integrativa. Sendo efetuada primeiramente uma pesquisa bibliográfica exploratória de artigos científicos publicados entre 2001 a 2015. Indexados nas bases de dados: LILACS, MEDLINE GOOGLE ACADÊMICO E SCIELO. A partir da avaliação da temática do tema abordado, foi possível estabelecer de modo geral qual seria a real função dos antiinflamatórios não-esteroidais AINEs. Analisando os temas identificados nos artigos, destaca-se, primeiramente, que o processo inflamatório, é causado por um agente que modifica a homeostasia. Podendo liberar substâncias, como, histamina, serotonina, cinas, PGs e outros metabolismo de ácido araquidônico.

Palavras-chave: Inflamação; Reações; Prostaglandinas; Ácido; Síntese.

INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) são umas das classes de medicação mais usadas no mundo, sendo especialmente eficazes no tratamento das inflamações a nível ostearticular. Agindo no processo de redução da reação inflamatória, inibindo a liberação de prostaglandinas, na atuação de etapas preestabelecidas na via do ácido araquidônico (FONSECA; VARGAS; REPETTI, 2002).

Usado para tratamento sintomático, sem prejudicar nas doenças inflamatórias. Em 1995, sua comercialização alcançava a cifra de 2,2 bilhões de dólares, com cerca de 73 milhões de prescrições anuais em todo o mundo (BREDEMEIER & WANNMACHER, 2004).

Os AINES são utilizados no tratamento de dor aguda e crônica, sendo um agente que

reduz e previne um ou mais componentes da cascata inflamatória. Os AINEs mais utilizados em questões são os ácidos:

Acetilsalicílicos

(aspirina), acéticos, arilalcanoicos (ibuprofeno), enólicos (piroxicam) ou pirozolônicos (dipirona), Além desses os inibidores seletivos da COX-2, de primeira geração (celecoxib) e os de segunda geração (nimesulida). Possuem propriedade antiinflamatória alngésica e antipirética. (ITAMAR S. 2012)

Considerando-se que (AINEs) atuam nas enzimas (prostaglandina sintetase), sendo conhecidas como ciclo-oxigenase-1 (COX-1) tendo uma ampla distribuição tecidual, e sobre a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) possui distribuição tecidual semelhante. Mas somente é expresso em condições patológicas. (BALBINO, 2011).

Há pouco tempo, foi descoberta uma variante do gene da COX-1 descrito como COX-3, que por sua vez é expressa a níveis no sistema nervoso central, podendo ser encontrada no coração e na aorta, sendo uma enzima inibidora em drogas analgésicas e antipiréticas e potencialmente inibidas por alguns AINEs, tal inibição pode representar um mecanismo primário central pelo qual essas drogas diminuem a dor e possivelmente a febre (VILETTI & SANCHES, 2009).

Habitualmente esse medicamento é consumido no Brasil de forma não adequada. Foram realizados estudos de forma específica para analisar os antiinflamatórios não-esteroidais, estudando sua eficácia, tolerância e agravantes, podendo assim saber se substâncias contidas no medicamento poderia beneficiar ou prejudicar o paciente que se fazia o uso dessa droga. (VILETTI & SANCHES, 2009).

Os (AINEs) são considerados entre os fármacos mais utilizados na prática médica. Entretanto esse medicamento pode ser comercializado sem prescrição do medico, fazendo-se que seu uso de fármaco seja utilizado excessivamente entre a população. Podendo causar comumente alterações nos órgãos e tecidos, se forem inibidos as isoenzimas e os eicecosanóides, são evidenciadas as disfunções, cerebrovasculares e trombóticas, gastrintestinais, gestacionais e fetais, elevando o índice de morbimortalidade. (BREDEMEIER & WANNMACHER, 2004).

Desse modo, o presente trabalho tem o objetivo de avaliar a ação e efeitos colaterais do uso indiscriminado dos AINEs no organismo humano.

Objetivo desse estudo é verificar as características dos antiinflamatórios não esteroidais, como agentes terapêuticos no processo inflamatório e principais conseqüências do uso indiscriminado..

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa. Sendo efetuada primeiramente uma pesquisa bibliográfica exploratória de artigos científicos publicados entre 2001 a 2015. Indexados nas bases de dados: LILACS, MEDLINE GOOGLE ACADÊMICO E SCIELO.

Consiste na construção de uma análise ampla de literatura. O processo de elaboração se inicia com a definição de uma questão norteadora que neste estudo foi definida como: Antiinflamatórios não- esteroidais.

Os artigos pesquisados basearam-se na conformidade dos limites dos objetivos deste estudo, desconsiderando aqueles que, apesar de aparecerem nos resultado de busca, não abordavam assunto sob o ponto de vista da pesquisa.

Os artigos foram lidos e sintetizados em um banco de dados organizado quanto ao assunto, o título, publicação do ano, os objetivos do estudo, resultados e as conclusões e a base de dados de origem. Posteriormente, foram categorizados quanto a sua abordagem, considerando-se o foco principal da pesquisa e a questão norteadora.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir da avaliação da temática do tema abordado, foi possível estabelecer de modo geral qual seria a real função dos antiinflamatórios não-esteroidais AINEs. Para

isso resultou em um total de 23 artigos pesquisados, sendo dois na base de dados LILACS, quatro na base de dados MEDLINE seis na base de dados SCIELO e 11 da base de dados do GOOGLE ACADÊMICO. Entretanto, a falta de acesso a alguns deles, seja na integra ou mesmo ao resumo, impossibilitou a realização de análises. Assim o estudo se compõe no total de 16 artigos estudados, dos quais um na base de dados LILACS, dois na base dado MEDLINE, cinco na base de dados SCIELO e oito na base de dados do GOOGLE ACADÊMICO.

A metodologia utilizada no desenvolvimento dos artigos relacionados, bem como a origem de sua autoria em termos de categorias profissionais também foi analisada.

Os fármacos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) são constantemente utilizados no tratamento da dor aguda e crônica decorrente de processo inflamatório. Tendo efeito inibitório da (COX) que converte o ácido araquidônio em endoperóxissos cíclicos instáveis, que por sua vez transforma em prostaglandina (PGs), segundo (BREDEMEIER & WANNMACHER, 2004 apud BALBINO, 2011).

Os estudos em questões abordaram que se trata de uma classe de fármaco mais utilizado

no mundo atualmente. Pois possui três propriedades de efeito, antiinflamatório (por modificação de reação inflamatória), efeito analgésico e efeito antipirético (redução de temperatura corporal quando esta de origem patológica) (ITAMAR S, 2012).

Analisando os temas identificados nos artigos, destaca-se, primeiramente, que o processo inflamatório, é causado por um agente que modifica a homeostasia. Podendo liberar substâncias, como, histamina, serotonina, cinas, PGs e outros metabolismo de ácido araquidônico (ITAMAR S, 2012).

Os devidos fatores resultam que sua forma de inibição da enzima COX é reduzida nas sínteses PG, podendo-se ser diminuída na sua intensidade de processo inflamatório. (BALBINO, 2011)

Em uma investigação descobriu-se que nova forma de prostaglandina síntese, a ciclooxigenase3 (COX-3) é mais restrita que (COX-1) e (COX-2). A ciclooxigenase pode ser extremamente encontrada em amostras de tecidos encefálica e cardíaca (BALBINO, 2011).

Seguindo este mesmo estudo pensava-se que a ciclooxigenase-1 era somente que possuía funções fisiológicas, e de participar como um mediador físico, porém devido a estudos recentes descobriu que a ciclo-oxigenase-2 possui uma finalidade de expressão, que por sua vez fica nas dependências de um tecido

inflamatório. Ao decorrer da etapa inicial da inflamação pode-se apresentar a presença dos eicosanóides tanto no COX-1 como a COX-2, entretanto como não tinha especificamente as características fisiológicas do COX-2 resultava-se que sua inibição causaria menos efeitos colaterais do que a inibição indistinta das duas isoformas feitas pela AINEs, fazendo-se uma alta procura por esta droga COX2, e a sua venda no mercado (BALBINO, 2011).

O mecanismo de ação do AINEs pode impedir o efeito vasodilatador das prostaglandinas assim prejudicando a vasoconstrição renal e elevando a taxa de filtração glomerular podendo causar o efeito inibitório das PGs sobre os linfócitos T, assim ativando o ácido araquidônico para a via das lipoxigenases aumentando desta maneira a síntese de leucócitríneos pró- inflamatórios, segundo (MELGAÇO; et al, 2010).

Em sua maioria os AINEs são desenvolvidos de ácidos carboxílico policíclicos. Mas, tem-se a exceção da aspirina. Todos os AINEs atuam como inibidores competitivos e reversíveis da ciclo-oxigenase inibindo tanto quanto COX-1 e COX-2, sendo seu bloqueio nos canais hidrofóbicos. (BALBINO, 2011).

Um dos artigos relata que os AINEs são ácidos rapidamente absorvidos no gastrointestinal com picos de concentração,

ligando-se extensivamente as proteínas plasmáticas. Porém em outros estudos analisados relata que, alguns AINEs tem se associado a efeitos de hepatotoxicidade, sendo provocada a alta elevação sanguínea, pois seu efeito pode ser mais observado em pacientes que usam constantemente o uso de drogas anti-hipertensivas. (MURI, et al., 2009).

Além de ser rapidamente absorvidos na região gastrointestinal é também convertido em metabólitos inativos no fígado e sendo preeminente excretados pela urina. Pois os rins recebem aproximadamente 25% de todo débito cardíaco e constituem o órgão primordial na função de excreção. Alguns AINEs e seus metabólitos têm excreção biliar (DUARTE; CHAHADÉ; MONTEIRO; TRINDADE, 2001). Sendo que sua maior variedade terapêutica se liga altamente a albumina plasmática, contendo cerca de 98%. Entretanto pacientes que possuem hipoalbuminemia manifesta maior concentração de substâncias na sua forma ativa (SILVA, et al , 2014).

O uso de medicamentos antiinflamatórios não-esteroidais deve-se ser consumido de forma cautelosa, como no caso dos idosos, pois seu uso pode trazer malefícios podendo ocorrer sangramentos gastrointestinal e perfurações. Já em gestantes, não se deve fazer o uso de tal droga, mas se for necessário a sua utilização, só se deverá consumir o

acetilsalicílico em doses muito baixas. Devidos pacientes com história de ulceração péptica ou em alto risco para o desenvolvimento de efeitos adversos gastrintestinais preferencialmente não devem receber AINEs. Se o tratamento for imprescindível, medidas de proteção gástrica devem ser providenciadas. Aqueles que tiverem com disfunção hepática ou renal devem ser acompanhados devido aos possíveis efeitos adversos dos AINE (PINHEIRO & WANNMACHER, 2010).

A escolha do AINEs só irá depender de fatores de risco individuais. Em sua maioria os AINEs têm eficácia tanto quanto a ação antiinflamatória. Comparando os coxibem com os tradicionais inibidores orais de COX-2, AINEs orais como num todo, porém versus paracetamol, são em particular iguais e eficazes na redução de dores musculares, agudas e crônicas (BATLOUNI, 2009). Todavia pode se originar a diferentes respostas terapêuticas individuais, porém seu mecanismo não esta associada em estudo clinico. Aquele paciente não responsivo a um dado AINEs, podendo ser substituído por outro preferencialmente de diferente subgrupo. Tendo-se eficácia similar, contendo uma escolha em critérios em relação a sua toxicidade relativa, conveniências de administração para o paciente (PINHEIRO & WANNMACHER, 2010)

Ao avaliar o estudo em questão considerando-se as diferenças dos efeitos biológicos dos inibidores do COX, resultando no grau de seletividade para as duas isoenzimas das variações teciduais. Porém os AINEs não seletivos da Cox inibem a produção de prostaglandinas na mucosa gastrointestinal, causando gastroduadinite, úlcera gástrica e sangramento digestivo. AINEs como a aspirina reduz a produção plaquetária da TX2, bloqueando a COX-1, prevenindo a trombose arterial. Entretanto inibidores seletivos da COX-2 aumentando o risco cardiovascular (KUMMER & COELHO, 2002 apud BATLOUNI, 2009).

Em outra investigação pode-se avaliar que os idosos estão entre os maiores consumidores dos AINEs, pelos quais motivos, de se sentirem com dores, para isso fazem uso contínuo deste tipo de fármaco. Utilizados para dores sintomáticos inespecíficos, com uso amplamente difundido no mundo (BANDEIRA, et al, 2013).

Gestantes que estão entre o primeiro e o segundo trimestre de gravidez recomenda-se não fazer utilização do AINEs. Entretanto caso se for necessário utilizar tal fármaco seu consumo deverá ser em menor tempo e em dose baixa. Mas as grávidas se têm o hábito de se próprio administrar, fazendo a utilização do medicamento, como o ibuprofeno. Porém é contra indicado após 30 semanas de gestação

pelo risco de fechamento prematuro do ducto arterial (PINHEIRO & WANNMACHER, 2010).

Uma rápida e breve investigação pode-se descobrir que, os AINEs estão entre os fármacos utilizados na inflamação na doença de Alzheimer fazendo inúmeros estudos, sendo publicados e questionados com a terapia antiinflamatória, principalmente utilizando-se drogas não-esteroidais, como tratamento para a neuroinflamação ocasionada pelas ROS e espécies reativas de nitrogênio (RNS) e pela formação de radicais livres associados à doença de Alzheimer (SERINIKI & VITAL, 2008).

Tendo em vista que, fibras musculares distróficas de camundongos mdx e na distrofia muscular de Duchenne (DMD), pode-se perceber uma deficiência da distrofina provoca pela lesão do sarcolema e degeneração muscular. Esta deficiência está associada a alterações na estabilidade do sarcolema e o aumento dos níveis intracelulares de cálcio, que podem provocar mionecrose. Seu mecanismo exato que provoca a lesão da membrana e a mionecrose são desconhecidos. Provavelmente a resposta inflamatória endógena pode aumentar a lesão do sarcolema devido à ausência da distrofina. Seu processo inflamatório está associado com a regeneração muscular e com o reparo tecidual. Antiinflamatórios não-esteróides

(AINE) podem reduzir a inflamação que ocorre como consequência de lesão muscular através da inibição das ciclo-oxigenases, provocando redução da síntese de prostaglandinas (ALBUQUERQUE, 2008).

antiinflamatórios não-esteroidais considerando-se particularmente diclofenaco de sódio, o tem sido associado a graves quadros de hepatotoxicidade. Relatos comprovam que o celecoxib foi associado ao desenvolvimento hepático e pancreático (KUMMER & COELHO, 2002).

Entre os artigos abordados pode-se identificar e descobrir os medicamentos mais comercializados das classes dos antiinflamatórios não-esteroidais. São eles potássio (50%), seguindo do acetilsalicílico (27%), ibuprofeno (12%) e da nimesulida (12%). O AINEs mais vendido no mercado farmacêutico está o diclofenaco de potássio, este medicamento é antiinflamatório, derivado do ácido fenilacético e tem como indicador o tratamento da dor inflamatória da origem reumática e não reumática. Entretanto varia sua contra indicação a outros AINEs, porfiria, proctite, ulcera ou sangramento no trato gastrointestinal. Apresenta várias contra-indicações como hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outro AINE, porfiria, proctite, úlcera ou sangramento no trato gastrointestinal ativo. Reações adversas do uso de diclofenaco que atingem de 20 a 50% dos pacientes são náuseas, diarreias, dores epigástricas, ulcerações ou perfurações da parede do intestino. Segundo medicamento mais

consumido ácido acetilsalicílico classificado como protótipo do AINEs utilizado no tratamento da gota, febre reumática, osteoartrite, artrite reumatóide, cefaléia, artralgia e mialgia, além de ser usado para inibir a agregação plaquetária. Mas mesmo estando em uma das classes de medicamentos livres sem prescrição do médico, este medicamento não está livre de contra indicações seu uso prolongado pode provocar o salicilismo e ocasionar risco da ulcera péptica (UP) e erupções gastroduodenais, que tem complicações principais a hemorragia digestiva alta e a morte. Uma intoxicação crônica manifestada por zumbidos, confusão, surdez para tons altos, psicose, estupor, delírios, coma e ventilação superficial consequência de edema pulmonar leve ou moderado, mais frequente em crianças e idosos, As crianças são as mais vulneráveis a esta intoxicação, sendo que a ingestão de quantidades como 10g de ácido acetilsalicílico pode causar óbito (SCHALLEMBERGER, 2014 apud COUTO, et al., 2010). O ibuprofeno está caracterizada como o terceiro mais vendido, derivado do ácido propiônico, indicado para dores de grande intensidade e moderada, doenças inflamatórias e reumatológicas, febre e cefaléia. Utilizado para tratamento crônico de artrite reumatoide e osteoartrite, pois apresenta efeitos adversos menos intensos no trato gastrointestinal se comparado com o ácido acetilsalicílico. Uns dos seus efeitos adversos mais comuns são no trato gastrointestinal, vão de dispepsia até sangramentos, no sistema nervoso central podem causar cefaléia, tontura e zumbidos. O quarto

medicamento mais consumido está a nimesulida, ela é derivada da sulfonamida e suas principais indicações incluem condições que necessitam atividade analgésica, antipirética e antiinflamatória, até mesmo as relacionadas com o aparelho osteoarticular e respiratório superior, cefaléia, mialgias e dor pós operatória pois é útil em pacientes com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico e pode ser usada na maioria dos pacientes que apresentam problemas respiratórios com o uso de outros anti-inflamatórios. Apresenta boa tolerância gastrointestinal e baixa toxicidade renal. Seus efeitos adversos incluem sonolência, cefaléia, tontura, icterícia, diarreia, vômito, úlcera e hemorragia no trato gastrointestinal, oligúria, urina escura e hematúria (SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014).

Os Glicocorticóides estão entre os fármacos mais utilizados no mundo e são eficazes no tratamento de várias doenças inflamatórias e imunológicas, incluindo asma, dermatites, artrite reumatóide e alguns casos de câncer, entre uma das evidências, segundo o autor (TORRES, et al, 2012).

Por fim, as análises dos estudos nos faz destacar a imprescindível necessidade de atualização e busca dos AINEs, como o saber da química e seus componentes. Sendo pontos importantes a serem abordados, para que saibam como se deve ser administrado e consumido fármacos com a composição do AINEs, determinado aqueles tipos de pacientes que realmente necessita de tal medicamento, estabelecendo limites, para que

não possa trazer complicações e riscos a saúde pelo seu alto consumo, e destacando os medicamentos de antiinflamatórios não-esteroidais mais vendidos em todo o Brasil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura científica sobre a temática da classe terapêutica dos antiinflamatórios não-esteroidais, relacionada à pacientes e as medicações que são mais vendidas no Brasil, de modo geral, sustenta a importância de saber e descobrir como o fármaco AINEs se compõe no organismo humano relatando a sua composição química e citando seus benéficos e malefícios, fazendo-se questionamento que se discute o fato desse medicamento ser um dos mais vendidos e consumidos entre a população mundial e brasileira, tendo tanto a prescrição de médico como ao mesmo tempo não necessitando, podendo ser comercializado livremente entre as farmácias. Dessa forma entre uma pesquisa e outra, sabe-se, portanto que idosos, crianças e gestantes são umas das classes de pacientes que não devem fazer o consumo de medicamentos do AINEs, isso porque traz malefícios a saúde. Entretanto para o idoso que é portador de Alzheimer é importante se fazer o consumo de tal medicamento. Sendo assim através de pesquisas foi descoberta a classificação dos medicamentos que são mais vendidos no Brasil, destacando cada uma,

bem como relatando seus benefícios a saúde, as contra indicações e os efeitos colaterais.

REFERENCIAS

1. TORRES, Rafael Carvalho; INSUELA, Daniella Bianchi Reis; CARVALHO, Vinicius de Farias. Mecanismos celulares e moleculares da ação antiinflamatória dos glicocorticoides. *Corpus et scientia*. Rio de Janeiro, v.8, n.2, p.36-51, Out.2012.
2. SILVA, Jerusa Marques da; MENDONÇA, Patrícia Pereira; PARTATA, Anette Kelsei. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. *Revista científica do ITPAC*. Araguaína, v.7, n.4, Pub.5, Out.2014.
3. SCHALLEMBERGER, Janaína Barden; PLETSCHE, Marilei Uecker. Riscos do uso indiscriminado de anti inflamatórios não esteroidais (AINES). Ijuí (RS): UNIJUÍ, 2014. p.6.
4. BANDEIRA, Vanessa Adelina Casali; PAI, Camila Tais Dal; OLIVEIRA, Karla Renata de. Uso de anti-inflamatorios não esteroides por idosos atendidos em uma Unidade de Estratégia de Saúde da Família do município de Ijuí (RS). *RBCEH*, Passo Fundo (RS), v. 10, n. 2, p. 181-192, maio/ago. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5335/rbceh.2013.2753>.
5. BALBINO, C.A. Anti-inflamatórios: Uma compreensão total: depoimento. [Abril/Maio 2011]. Goiânia (GO): Revista Pharmácia Brasileira. Entrevista concedida a Aloísio Brandão.
6. BATISTA, K.S. et al. Estudo sobre a utilização de ibuprofeno IV em crianças pré-termo com ducto arterial patente, internadas no Hospital de Clínica de Porto Alegre (MG), *Clín. Biomed.* 2014.
7. FONSECA, C.S.; VILORIA, M.I.V.; REPETTI, L. Alterações fetais induzidas pelo uso de antiinflamatórios durante a gestação. *Ciência Rural*: SP, 2002, v.32, n.4, p.529-534.
8. BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais; Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Cardiovascular, Cerebrovascular and Renal Effects. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, 2009.
9. SERENIKI, A. VITAL, M.A.B.F. Doença de Alzheimer: aspectos

- fisiopatológicos e farmacológicos;
Alzheimer's disease:
pathophysiological and
pharmacological features. Rev
Psiquiatr RS. 2008, p.17.
10. ALBUQUERQUE, T.C.P.de. Ação de
antiinflamatórios não-esteroides na
degeneração/regeneração de fibras
musculares distróficas de
camundongos mdx.
11. WANNMACHER, L. BREDEMEIER,
M. Antiinflamatórios não-esteroides:
uso indiscriminado de inibidores
seletivos de cicloxigenase-2.ISSN
1810-0791 Vol. 1, Nº 2 Brasília,
Janeiro de 2004
12. MELGAÇO, S.S.C.et al.
Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios
não esteroidais. Medicina (Ribeirão
Preto-SP), 2010,43(4): 382-90.
KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.
Antiinflamatórios não esteroides
inibidores da ciclooxigenase-2(Cox-
2): aspectos atuais. Revista Brasileira
de Anestesiologia.Recife(PE),Julho-
Agosto,2002,vol.52,n.4.
13. KUMMER, CARMEM Luize;
COELHO, Tereza Cristina R.B.
Antiinflamatórios Não Esteróides
Inibidores daCiclooxigenase-2 (COX-
2): Aspectos Atuais Cycloxygenase-2
Inhibitors Nonsteroid Anti-
Inflammatory Drugs:Current Issues;
Rev Bras Anesthesiol ;2002; 52: 4: 498
- 512.
14. PINHEIRO, Rafael Mota &
WANNMACHER, Lenita. Uso
Racional de Antiinflamatórios Não
Esteroides; Ministério da Saúde
Editora MS : Coordenação de Gestão
Editorial SIA, trecho 4, p.1-15; 2010.
15. MURI, Estela M.F et al
Antiinflamatórios não-esteroidais e
sua farmacologia local.Nonsteroidal
antiinflammatory drugs and their local
pharmacology. Rua Visconde de
Pirajá, 407/307 - Ipanema
Rio de Janeiro - RJ Cep 22410-003;
2009.
16. ITAMAR.S, Oliveira Júnior,
Princípios da darmacologia básica em
ciências biológicas da
saúde/organização—2. Ed, -- São
Paulo: Rideel, 2012.