

O USO CRÔNICO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS E SEUS EFEITOS ADVERSOS

THE CHRONIC USE OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY AND THEIR ADVERSE EFFECTS

Mariana Martha C. de Oliveira¹; Mairon M. da Silva¹; Thaís Lara M. Moreira¹; Victor F. Couto¹; Yolanda N. Coelho¹; Carlos P. Nunes².

Descritores: Anti-inflamatórios, AINE's, efeitos adversos, inibição seletiva, nefrotoxicidade.
Keywords: Anti-inflammatory, NSAIDs, adverse effects, selective inhibition, nephrotoxicity.

RESUMO

Introdução: Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre as classes medicamentosas mais utilizadas no mundo para tratar inflamação, dor e edema, osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios músculo-esqueléticos. **Objetivo:** O presente relatório de pesquisa tem como finalidade, por meio de uma revisão literária sobre o assunto, relatar os efeitos adversos causados pelo uso crônico de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), abordando tanto os AINEs seletivos para a COX-2 quanto os não-seletivos. **Metodologia:** Foram utilizados quinze artigos para realização deste trabalho, e todos relatavam as doenças e riscos associados ao uso contínuo desses medicamentos. **Resultados:** Atualmente, o aumento do risco de doenças cardiovasculares, renais e gastrointestinais relacionado ao uso destes antiinflamatórios está bem evidenciado pela literatura. Ademais, fatores como sexo, idade, condição socioeconômica e hábitos de vida podem ser determinantes no uso de AINEs.

ABSTRACT

Introduction: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used drug classes in the world to treat inflammation, pain and edema, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal disorders. **Objective:** The purpose of this research report is to report the adverse effects caused by the chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), addressing both COX-2 selective NSAIDs and non-selective. **Methodology:** Fifteen articles were used to carry out this work, and all reported the diseases and risks associated with the continuous

¹ Alunos da graduação de Medicina, do sétimo período do UNIFESO

² Professor do curso de Medicina do UNIFESO: Centro Universitário Serra dos Órgãos.
cadmed@unifeso.edu.br

use of these drugs. **Results:** Currently, the increased risk of cardiovascular, renal and gastrointestinal diseases related to the use of these anti-inflammatory drugs is well evidenced in the literature. In addition, factors such as sex, age, socioeconomic condition and life habits can be determinants in the use of NSAIDs.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre as classes medicamentosas mais utilizadas no mundo, sobretudo para tratar inflamação, dor e edema, osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios músculo-esqueléticos^{1,2,3}. Dentre as principais causas para esse crescimento, destacam-se a grande facilidade de acesso ao fármaco e uma população mais idosa com concomitantes doenças reumatológicas^{1,3}. Os anti-inflamatórios são classificados em duas classes distintas: os anti-inflamatórios esteroidais que são denominados de corticosteroides (AIEs) e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)². Essa segunda classe de medicamentos é heterogênea e inclui a aspirina e outros inibidores da ciclo-oxigenase (COX), seletivos ou não¹.

Em 1991, evidenciou-se a existência de duas isoformas da enzima ciclo-oxigenase, designadas COX-1 e COX-2, com estruturas químicas similares. A isoforma COX-1 é expressa de forma constitutiva na maioria dos tecidos; enquanto a COX-2 é induzida nas inflamações. A COX-1 é essencial para a manutenção do estado fisiológico normal de muitos tecidos, incluindo a proteção da mucosa gastrointestinal; controle do fluxo sanguíneo renal; homeostasia; respostas autoimunes; funções pulmonares e do sistema nervoso central; cardiovasculares e reprodutivas. A COX-2, induzida na inflamação por vários estímulos - como citocinas, endotoxinas e fatores de crescimento, origina prostaglandinas indutoras, que contribuem ao desenvolvimento do edema, rubor, febre e hiperalgesia. Uma terceira isoforma, COX-3, foi já identificada, mas permanece ainda pouco caracterizada¹.

A origem dos efeitos adversos observados no uso indiscriminado dessa classe de medicamento se baseia principalmente na inibição da produção de prostaglandinas. As prostaglandinas são produzidas a partir de fosfolipídios da membrana celular por uma cascata enzimática. O processo tem início com a conversão de fosfolipídios em ácido araquidônico pela enzima fosfolipase A2. O ácido araquidônico é convertido em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, a partir das enzimas ciclooxigenases, alvo dos AINEs.

Nos rins, as prostaglandinas (PGs) realizam vasodilatação, diminuição da resistência vascular e melhora da perfusão renal, com redistribuição do fluxo sanguíneo por todo aparelho renal, mantendo assim o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular em níveis

adequados. A ausência das prostaglandinas no aparelho renal culmina em efeitos como vasoconstrição arteriolar renal e redução da taxa de filtração glomerular, podendo levar a distúrbios hidroeletrólíticos, síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda (IRA)³.

Os efeitos colaterais importantes dos AINEs ocorrem no aparelho gastrointestinal, onde os mais comumente observados são dor abdominal, azia e diarreia. Esses efeitos colaterais resultam do bloqueio da COX-1 na mucosa gastrointestinal e na consequente inibição da produção de prostaciclina e prostaglandinas (PGE₂ e PGD₂) no estômago. Essas prostaglandinas servem como agentes citoprotetores da mucosa gastrointestinal; inibem a secreção ácida pelo estomago, aumentam o fluxo sanguíneo local e a secreção de muco protetor. O tratamento em longo prazo pode causar erosões e úlceras gástricas e duodenais¹. Em torno de 15% a 30% dos usuários regulares de AINES, têm uma ou mais úlceras quando examinados periodicamente, e 3% a 4% destes têm sintomas gastrointestinais altos, como úlcera ou complicações da mesma⁶.

Nos Estados Unidos, respondem por mais de 70 milhões de prescrições e mais de 30 bilhões de comprimidos de venda livre comercializados anualmente. No Brasil, diferentes estudos de utilização de medicamentos situam os AINE entre os mais utilizados pela população, mas estudos específicos sobre a utilização destes fármacos, bem como sobre os fatores relacionados a este uso, são raros ou mesmo inexistentes⁷.

Levando em consideração o alto índice de livre comercialização somado ao grande uso na prática clínica desses medicamentos, o presente trabalho tem por objetivo central determinar os riscos do uso contínuo e desenfreado dos AINEs ao organismo, com ênfase no aparelho renal. Além disso, discutir os menores efeitos adversos dos anti-inflamatórios não-esteroidais seletivos para a COX-2 sobre os não-seletivos.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Analisar se o uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais pode apresentar lesões renais e outros efeitos adversos ao organismo

Objetivo secundário:

Verificar qual classe de anti-inflamatório COX-1 ou COX-2 produz mais efeitos adversos no organismo do paciente.

Demonstrar a eficácia da ampla informação sobre os riscos do uso de anti-inflamatórios.

MÉTODOS

Foi pesquisado o descritor “anti-inflamatórios” no SciELO e apareceram 356 resultados. Utilizando filtros como: “Brasil”, “português”, “artigo”, “ciências da saúde” e preferenciando artigos publicados a partir de 2010, encontrou-se 20 artigos. Destes, foram escolhidos quatro, com base na leitura e análise do conteúdo. Também foram utilizados descritores “AINE’s” em banco de dados como Lilacs, sendo encontrados 381 artigos e selecionados 2 para o trabalho. Foram utilizados outros descritores como: “efeitos adversos” e “nefrotoxicidade”, além de COX-1 e COX-2, em diversos bancos de dados, como Cochrane, BioMedCentral, EBSCOhost. Além disso, usando a plataforma Google Acadêmico pelo descritivo “inibição seletiva da ciclo-oxigenase” e “AINE’s”, foram encontrados 560 e 4.090 artigos, respectivamente, após usar filtros como: “português”, “Brasil” e artigos a partir de 2010, foram selecionados 9 trabalhos. Assim, foi avaliado o grau de classificação das revistas em que houve a publicação escolhendo as melhores colocadas, a data de publicação buscando sempre os mais recentes, além disso, foi observado se atendiam ao tema proposto.

DESENVOLVIMENTO

Houve um aumento do risco da ocorrência de doenças cardiovasculares a partir do uso de AINEs, bem como os efeitos adversos deste medicamento, particularmente dos inibidores seletivos da COX-2, nos demais sistemas do organismo¹. Nos últimos anos, tem sido questionada a segurança do uso de AINEs na prática clínica, devido ao surgimento de evidências que sugerem o maior risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hipertensão arterial¹.

Estruturalmente, os fármacos seletivos da COX-2 possuem grupos sulfonamidas ou sulfona, responsáveis pela seletividade da enzima⁸ e não possuem um grupo carboxílico e, por isso, eles são capazes de, seletivamente, se dirigirem a enzima COX-2⁸. Eles possuem pouca hidrossolubilidade, o que dificulta a sua administração parenteral⁸.

Em relação aos aminoácidos presentes nas COXs, ocorre uma substituição da isoleucina nas posições 434 e 523 por valina na COX-2⁸. Essa mudança permite acesso à região hidrofóbica próxima à entrada e adjacente ao canal central hidrofóbico do sítio ligante, aumentando muitas vezes o volume do sítio ativo ligante da COX-2, o que promove uma influência do volume molecular do inibidor sobre a seletividade⁸.

Devido à alta incidência de efeitos colaterais relacionados aos anti-inflamatórios não hormonais (AINEs), foram publicadas evidências clínicas e experimentais envolvendo a COX-2 e

os compostos inibidores desta isoforma⁵. O surgimento dos inibidores da COX-2 trouxe a possibilidade de menores índices de efeitos adversos⁵. Assim, quando comparados aos inibidores da COX-1, a inibição da COX-2 está mais associada às propriedades anti-inflamatórias enquanto os outros se relacionam em maior proporção com efeitos indesejáveis⁵.

Não existe seletividade absoluta nos COXs. Mesmo um inibidor seletivo para COX-2 também inibirá a COX-1 quando estiver em concentrações altas. Portanto, todos AINEs sendo seletivos para COX-1 ou COX-2, mesmo que em graus diferentes, há um risco de efeitos colaterais cardiovasculares⁹. Dados epidemiológicos sugerem que tanto os Coxibs como os AINE's têm probabilidade de ocasionar problemas cardíacos especialmente se usados em altas doses e por longo período de tempo⁹.

Em relação ao risco para desordens cerebrovasculares, inibidores não seletivos se mostraram mais maléficos que os seletivos⁹. É relevante pontuar que tanto os AINEs tradicionais quanto os Coxibs, ainda que de forma diferente, aumentam a pressão arterial. Esse efeito é causado pela alteração no equilíbrio hidroeletrolítico e na reatividade vascular⁹. De qualquer forma, o aumento da pressão arterial independente dos efeitos trombóticos, contribui para o aumento dos riscos cardiovasculares⁹.

Partindo do pressuposto de que a úlcera duodenal sempre representou uma doença muito prevalente entre as enfermidades digestivas, em qualquer parte do mundo, foi demonstrada a prevalência anual da úlcera duodenal nos últimos 10 anos em um serviço de endoscopia digestiva que é referência para o sistema público de saúde da cidade de Porto Alegre e outras cidades vizinhas desta¹¹.

Foi feita uma análise retrospectiva dos resultados de exames endoscópicos (endoscopia digestiva alta – EDA) de pacientes oriundos exclusivamente de serviços do Sistema Único de Saúde atendidos na Unidade de Endoscopia Digestiva do convênio FUGAST/Hospital Sanatório Partenon - Secretaria Estadual da Saúde e Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul, localizado em Porto Alegre. Treze mil cento e trinta pacientes foram examinados nessa unidade nos últimos 10 anos, no período compreendido de março de 1996 a dezembro de 2005 e foram o objeto do presente estudo¹¹.

Os resultados dos exames endoscópicos ficam registrados em arquivo informatizado, onde também está arquivado o consentimento informado prestado por cada paciente precedendo o exame. Foram também observados o sexo e a raça dos pacientes (branca ou negra)¹¹. Não foi feito inquérito a respeito do uso de AINES ou outras medicações⁶. Por ser a única isoforma identificada na mucosa estomacal de humanos, a COX-1 é imprescindível para manter a estrutura

das glândulas gástricas, ou seja, tem papel íntimo na prevenção de erosões e úlceras gástricas¹⁰. Efeitos colaterais gastrintestinais foram relacionados à inibição da COX-1, sendo os inibidores seletivos da COX-2 relacionados às propriedades anti-inflamatórias¹¹.

Por meio de um estudo epidemiológico sobre a prevalência e os fatores associados ao uso de AINE por pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta determinou-se a prevalência do uso de AINE entre indivíduos com 17 anos ou mais de idade, foram identificados os principais representantes desta classe utilizados por essa população; e determinado os fatores sociodemográficos, relacionados aos hábitos de vida, relacionados à história de morbidades e ao uso concomitante de outros medicamentos independentemente associados ao uso de AINE¹². O ácido acetilsalicílico e o diclofenaco estão entre os AINE mais utilizados, bem como há uma prevalência do seu uso entre o sexo feminino, usuários de álcool e com finalidade de alívio de sintomas gastrintestinais¹².

Gestantes e recém-nascidos (RNs) formam um grupo cujos efeitos colaterais estão relacionados estritamente com o processo da automedicação e são caracterizados por aumentar em duas vezes o risco de malformações congênitas como fechamento prematuro do ducto arterioso, gastroesquise, espinha bífida, hidrocefalia, assim como alterações na adaptação da vida após o nascimento¹³. Sabe-se que os AINEs são excretados pelo leite materno, sendo assim, continua afetando diretamente o RN após o nascimento, sendo uma fonte de toxicidade¹³.

O crescimento da frequência do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais nos últimos anos transpareceu os efeitos de acometimento renal com base no estudo da fisiopatologia da nefrotoxicidade causada pelo uso indiscriminado dos AINEs³. Foi constatado que o comprometimento renal constitui um dos principais responsáveis pelo alto índice de morbimortalidade associada ao uso indiscriminado dos AINEs³.

A COX-1 se diferencia da COX-2 em diversos aspectos. A COX-1, denominada fisiológica, tem distribuição na maioria dos tecidos corporais, inclusive em plaquetas. Nos rins, localiza-se nas arteríolas aferentes e eferentes, glomérulo e outras porções renais¹². A sua ativação produz prostaglandinas e prostaciclina responsáveis por manter a mucosa gástrica íntegra¹².

A COX-2, denominada como indutiva, tem expressão aumentada quando estão presentes a inflamação e a febre. A enzima encontra-se localizada no córtex renal, podócitos, músculo liso das arteríolas, apresentando importante função no controle hidroeletrólítico, volume plasmático e pressão arterial¹². O uso crônico de inibidores de COXs cursa com efeito vasoconstrictor severo que leva à necrose tubular aguda, que pode se reverter com a suspensão do medicamento¹². Os efeitos adversos renais podem ser exacerbados na presença de fatores de risco como idade,

comorbidades (ex. hipertensão, diabetes mellitus e doença cardíaca), uso de diuréticos e abuso de analgésicos^{10,12}.

Pacientes de idade avançada se relacionam diretamente com função renal em declínio progressivo, sendo assim, mais suscetíveis aos efeitos adversos no uso de AINES, fato este que não ocorre em adultos jovens sem história prévia de acometimento renal¹⁰. A explicação para isso está na fisiologia renal, uma vez que o controle hidroeletrólítico e reabsorção de água ocorrem nos túbulos renais, o que sofre ação direta quando as prostaglandinas produzidas neste local são inibidas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais, causando vasoconstrição¹⁰. Sendo assim, o edema e retenção de sal são efeitos colaterais renais comuns, bem como síndrome nefrótica, hipercalemia, hiponatremia e até falência renal¹⁰.

Os AINE's seletivos causam menos efeitos colaterais em indivíduos que apresentam sua função renal preservada, possuem efeito semelhante em pacientes com alterações renais prévias e nestes indivíduos a gravidade da lesão está diretamente proporcional ao tempo da terapia⁴. Novos estudos demonstram que a COX-2 nos rins está principalmente relacionada a manutenção da homeostase hidroeletrólítica, enquanto a COX-1 está relacionada à manutenção da filtração glomerular⁴. Ao inibir os mecanismos promovidos pelas prostaglandinas, a perfusão renal tende a diminuir, redistribuindo assim o fluxo sanguíneo, ocasionando o estímulo do sistema renina-angiotensina, o que por sua vez causa vasoconstrição e retenção de sódio e água, processo esse que culmina em desordens renais⁴.

A prescrição de AINE's deve ser cuidadosa tanto para os indivíduos saudáveis quanto para os indivíduos considerados de alto risco para desenvolver lesão renal⁴. Existem agentes com efetividade analgésica parecida com os inibidores específicos de COX-2, tais como a aspirina, o paracetamol (acetaminofeno) e terapias tópicas, sendo estes preferíveis como primeira escolha em detrimento dos inibidores específicos de COX-2 que devem ser usados após falha de outras estratégias terapêuticas¹⁴.

Pacientes com doença renal crônica (DRC) com taxa de filtração glomerular entre 30-90mL/min, ou seja, em estágios 2 e 3 da patologia, estão seguros quanto à utilização de doses baixas de AINES, entretanto, altas doses devem ser evitadas¹⁵.

RESULTADOS

Os AINEs são ótimos fármacos para tratar os efeitos indesejáveis da inflamação². Eles agem amenizando o edema, a hiperemia, a febre, e a dor². Apresentam segurança significativa, mas podem apresentar vários efeitos adversos, que podem ir desde uma dispepsia até o óbito

decorrente uma úlcera perfurada ou hemorragia². Logo, seu uso deve ser seguro, para que possa ter mais benefícios do que riscos para a saúde do paciente, devendo ser sempre prescrito e acompanhado por profissional².

Quanto à epidemiologia, evidenciou-se que o uso de AINE é mais frequente entre as mulheres⁵. Essa tendência é sustentada pela maior propensão do sexo feminino para receberem prescrições medicamentosas e também para se automedicarem, fato este que as deixam mais expostas aos prejuízos oriundos do uso de fármacos, exigindo assim, uma maior atenção dos prescritores para com as mesmas⁵. Além disso, o uso de medicamentos não prescritos é mais usual em adultos jovens, enquanto o uso de medicamentos prescritos é mais frequente entre idosos⁵.

As evidências sobre o aumento do risco cardiovascular com o uso de AINEs, sobretudo dos inibidores seletivos da COX-2, são incompletas, devido à ausência de estudos controlados com poder para avaliar danos cardiovasculares relevantes¹. Todavia, estudos clínicos e meta-análises retratam que os inibidores seletivos da COX-2 exercem importantes efeitos cardiovasculares não desejados, tais como aumento do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hipertensão arterial, sendo o risco desses efeitos maior em pacientes com história prévia de doença cardiovascular ou com alto risco para desenvolvê-la^{1,7}.

Foi referido também que os AINEs interferem com os efeitos anti-hipertensivos das diversas classes desses agentes, principalmente daquelas cujo mecanismo de ação envolve a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras (diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores), podendo causar elevação de 5 a 6 mmHg da pressão arterial média, principalmente em hipertensos¹. Bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas dos receptores de angiotensina II sofreram menor interferência medicamentosa dos AINEs¹.

A nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais é relatada e está relacionada à inibição da síntese de prostaglandinas: tanto com os inibidores seletivos quanto com os não-seletivos das COX, ao contrário do que se pensava, podendo ocasionar desde distúrbios hidroeletrólíticos até insuficiência renal crônica^{3,4}. Os anti-inflamatórios comumente não possuem risco significativo para pacientes com função renal normal; entretanto, se a perfusão renal encontra-se diminuída, a inibição do potencial vasodilatador das prostaglandinas pelos AINEs, pode comprometer o fluxo sanguíneo renal e promover uma lesão isquêmica³. Logo, a prescrição deve ser criteriosa, principalmente para pacientes com risco para desenvolvimento de lesão renal, tais como idosos, hipertensos, diabéticos, pacientes hipovolêmicos ou em uso de diuréticos³.

Os Coxibs (inibidores seletivos de COX-2) possuem menores efeitos adversos e maior segurança para o sistema gastrointestinal^{4,5}. Entretanto, persistem os potenciais efeitos adversos na função renal, moderados sintomas gastrointestinais (dispepsia, náusea) e prováveis consequências cardiovasculares e na fertilidade^{5,6}. Assim, é imprescindível correta avaliação custo-benefício para o uso adequado inibidores COX-2 por serem drogas de alto custo e também terem efeitos adversos⁵.

CONCLUSÃO

Após realização do presente trabalho, pode-se observar que a utilização crônica de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), tanto os não-seletivos (COX-1 e COX-2) quanto os seletivos para a COX-2 (coxibs), apresentam múltiplos efeitos adversos nos tecidos e sistemas do corpo humano, com ênfase para o trato gastrointestinal, aparelho renal e cardiovascular. Ademais, dados comprovaram um maior uso destes medicamentos pela população adulto-jovem, principalmente do sexo feminino, indicando a necessidade de uma maior atenção para com este público.

Nesse sentido, os autores dos artigos utilizados, comprovaram o aspecto constituinte da isoforma COX-2 nos tecidos corpóreos, indicando que a inibição desta enzima acarreta efeitos como insuficiência renal, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, todos advindos da inibição da produção de prostaglandinas, substância de caráter vasodilatador responsável pela manutenção da homeostasia corpórea.

Partindo, portanto, do conhecimento de que tanto os anti-inflamatórios não-seletivos quanto os seletivos provocam relevantes efeitos adversos no organismo, estabelece-se relação de custo-benefício para a utilização destes medicamentos. Os AINEs seletivos, apesar de serem responsáveis por causar menores efeitos gastrointestinais, são medicamentos com alto custo e seu uso crônico pode levar a doenças renais e cardiovasculares, como já citado. Por outro lado, os AINEs não-seletivos, são fármacos que apresentam alto índice de comercialização mundial, pelo baixo custo e facilidade de aquisição, não necessitando de prescrição médica para a compra desses medicamentos.

Com base no exposto, entende-se que os anti-inflamatórios não esteroidais, apesar de sua alta comercialização e larga utilização pela população mundial, possuem grande número de efeitos adversos ao organismo. Ao contrário do que havia se pensado no início da execução desta revisão, os danos ao organismo têm origem tanto dos inibidores seletivos quanto dos não seletivos, sendo necessária uma avaliação cuidadosa das condições de saúde bem como

socioeconômicas do paciente, para uma melhor indicação do tratamento correto.

REFERÊNCIAS

- 1 Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2010.
2. Sandoval AC, Fernandes DR, Silva A, Junior, ATT. Uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). v.8 n.2; *Revista Científica FAEMA*; 2017.
3. Melgaço S, Sariaiva MI, Lima T, Silva Júnior G, Daher E. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. RMRP [Internet]. 30 dez. 2010
4. Silva JM, Mendonça PP, Kelsei A. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v.7, n.4, Pub.5, Outubro, 2014.
5. Kummer, Coelho CL, Tereza Cristina RB. Anti-inflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Rev. Bras. Anesthesiol.* [online]. vol.52, n.4, pp.498-512, 2002.
6. Saul C, Teixeira CR, Pereira-Lima, Julio C and Torresini, Spinatto RJ. Redução da prevalência de úlcera duodenal: um estudo brasileiro (análise retrospectiva na última década: 1996-2005). *Arq. Gastroenterol.* [online]. vol.44, n.4, pp.320-324, 2007.
7. Ribeiro AQ, Sevalho Gil and Cesar, Comini C. Prevalência e fatores associados ao uso de anti-inflamatórios não-esteróides por pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2000. *Revista brasileira de epidemiologia* [online]. vol.8, n.3, pp.306-315, 2005.
8. Silva PC, Perassolo MS, Suyenaga ES. Benefícios e riscos do uso de coxibes; *Revista Eletrônica de Farmácia*. Vol. VII (2), 14 - 33, 2010.
9. Mendes RT, Stanczy CP, Sordi R, Otuki MF, Santos FA, Fernandes D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios; *Revista Brasileira de Reumatologia*, vol. 52, nº 5. São Paulo Sept/Oct, 2012.
10. Kummer CL, Coelho TCRB. Anti-inflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais; *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Vol. 52, nº4, Campinas July/Aug, 2002.
11. Wannmacher L. Inibidores seletivos de ciclooxigenase-2 revisitados um ano depois. Vol. 2, Nº2 Brasília, Janeiro de 2005.
12. Michellin AF, Ferreira AP, Bitar VG, Lopes LC. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib; *Revista de Ciências Médicas; Journal of Medical Sciences*, 2006.
13. Nomellini GAF, Vicari DF, Furtado VF, Crisci AR. Efeitos dos anti-inflamatórios não esteroidais durante a gestação e amamentação em ratos Wistar. *Saúde e Pesquisa, Maringá (PR)*. v10, nº1, p7-14, 2017.
14. Araújo LF, Soeiro AM, Fernandes JL, Serrano Júnior CV. Eventos Cardiovasculares: Um Efeito de Classe dos Inibidores de COX-2; Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Paulo, SP; *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 85, Nº 3, Setembro 2005*.

15. Blasco PG, Levistes MR, Monaco C. Nenhuma associação observada entre uso de anti-inflamatórios não esteroidais em doses-padrão e progressão da doença renal crônica moderada. Sociedade Brasileira de Medicina de Família. POEMs: Patients-oriented evidence that matters. Diagn Tratamento. 19(1):19-20, 2014.