

# ANTI-INFLAMATÓRIOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS NO DNA

*Data de aceite: 20/08/2023*

### **Maria Fernanda Santa Rosa Santos**

Acadêmica do curso de Medicina.  
UNIFENAS / Alfenas - MG  
<https://orcid.org/0000-0002-4756-356X>

### **Lara Cardoso Costa**

Acadêmica do curso de Medicina.  
UNIFENAS / Alfenas - MG  
<https://orcid.org/0009-0003-4035-0478>

### **Paula Rayssa Rodrigues**

Acadêmica do curso de Medicina.  
UNIFENAS / Alfenas - MG  
<https://orcid.org/0000-0002-3362-7374>

### **Thaís Cristina Ferreira dos Santos**

Pós-doutoranda. CNPEM / Campinas - SP  
<https://orcid.org/0000-0003-2590-9432>

### **Evandro Neves Silva**

Pós-doutorando. UNIFAL / Alfenas - MG  
<https://orcid.org/0000-0002-4145-1401>

### **Danielly Beraldo dos Santos Silva**

Docente no curso de Medicina.  
UNIFENAS / Alfenas - MG  
<https://orcid.org/0000-0002-3144-7476>

### **Gérsika Bitencourt Santos**

Docente no curso de Medicina.  
UNIFENAS / Alfenas - MG  
<https://orcid.org/0000-0003-0849-2786>

## 1. INTRODUÇÃO

O presente capítulo aborda a associação presente entre os anti-inflamatórios e sua toxicidade.

### 1.1 Anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios são fármacos divididos em duas grandes classes, a saber: os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) ou glicocorticóides. Seu principal uso reside no tratamento de processos inflamatórios em geral, doenças autoimunes e reações alérgicas graves.

Para que um medicamento seja considerado AINE, ele deve, necessariamente, produzir estes três efeitos: anti-inflamatório, antitérmico e analgésico. Existem inúmeros AINEs no mercado, e a grande maioria consiste em fármacos inibidores de COX-1 e COX-2, classificados como inibidores seletivos e não seletivos (quando inibem ambas). A COX-1 e COX-2 são isoenzimas da cicloxigenase, que atuam como inibidores

diretos da síntese de prostaglandina e tromboxano a partir do ácido araquidônico. A COX-1, denominada constitutiva, é encontrada em plaquetas, células endoteliais vasculares, estômago e rins, estando envolvida na proteção da parede gástrica, agregação plaquetária e função renal. Por outro lado, a COX-2 está presente na inflamação (BATLOUNI, 2010; SILVA; PEREIRA, 2016).

Os AINEs não seletivos, que inibem tanto COX-1 quanto COX-2, são os mais antigos, e designados como tradicionais ou convencionais. Os AINEs seletivos para a COX-2 são designados COXIBEs. Nos últimos anos, a segurança do uso dos AINEs na prática clínica tem sido questionada (BATLOUNI, 2010).

## 1.2 Toxicidade dos anti-inflamatórios

Em 1829, o farmacêutico francês Henri Leroux e o químico italiano Raffaele Piria isolaram pela primeira vez a salicilina na forma cristalina, demonstrando seus efeitos antipiréticos. Somente em 1899, a produção em massa e a venda do ácido acetilsalicílico (AAS), comumente conhecido como aspirina, tiveram início. Com o aumento do uso desse fármaco, começaram a ser percebidos efeitos adversos, tais como azia, gastrite, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, dor epigástrica e náuseas (BRUM; ROCKENBACH; BELLICANTA, 2018).

Descobriu-se também que tais efeitos ocorrem devido ao fato de o AAS ser um inibidor inespecífico da ciclooxigenase (COX), enzima pertencente à via do ácido araquidônico. A partir dessa descoberta, novos fármacos passaram a ser sintetizados com o objetivo de serem cada vez mais seletivos, eficazes e com menos efeitos adversos (BRUM; ROCKENBACH; BELLICANTA, 2018).

Vale ressaltar que os efeitos adversos mais comuns desses fármacos ocorrem por meio do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais, sendo eles: cardiovasculares, renais e gástricos (CHAVES; RIBEIRO, 2022).

## 2. ANTI-INFLAMATÓRIOS

Globalmente, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são os medicamentos mais utilizados, frequentemente prescritos para doenças musculoesqueléticas reumáticas. No Brasil, os AINEs mais comuns incluem o ácido acetilsalicílico (AAS), nimesulida, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, piroxicam, meloxicam e diclofenaco, todos disponíveis apenas mediante prescrição médica. Por outro lado, os COXIBEs são fármacos altamente seletivos com efeitos adversos graves, como o infarto agudo do miocárdio. Além disso, existem os AINEs atípicos, como a dipirona e o paracetamol, que são analgésicos e antipiréticos comuns e possuem baixo potencial de redução da inflamação (DE ANDRADE AOYAMA et al., 2021).

Muitos países, como Canadá, Estados Unidos e Inglaterra, suspenderam o uso da dipirona, um medicamento frequentemente utilizado no Brasil, devido à ocorrência de quadros de agranulocitose e anemia. Entretanto, muitos estudos independentes e referências do fabricante exibem resultados duvidosos em relação a esse efeito. Além disso, várias pesquisas discordam sobre o medicamento com maior taxa de prescrição, embora o ranking permaneça o mesmo mencionado (DE ANDRADE AOYAMA et al., 2021).

Os AINEs agem inibindo especificamente a enzima COX, reduzindo assim a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (PGs). As prostaglandinas têm ação vasodilatadora e são liberadas por mastócitos ativados em resposta a estímulos alérgicos. Essa inibição impede a ação de linfócitos e outras células envolvidas em respostas alérgicas ou inflamatórias, promovendo vasodilatação e inibição da adesão plaquetária. As prostaciclinas, predominantemente presentes no endotélio vascular, causam vasodilatação e inibição da agregação plaquetária, enquanto os tromboxanos, predominantes nas plaquetas, atuam de forma oposta, causando vasoconstrição e agregação plaquetária (LIMA et al., 2020).

Existem duas formas principais de COX: COX-1 e COX-2. A COX-1 é constitutiva e desempenha um papel importante na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, na homeostase vascular, na agregação plaquetária e na modulação do fluxo plasmático renal. Já a COX-2 é uma enzima induzível e aumenta sua expressão em processos inflamatórios. Ela está presente principalmente no cérebro, rins, ossos e sistema reprodutor feminino, sendo relevante para a modulação do fluxo sanguíneo glomerular e o balanço hidroeletrólítico. Além da inibição da COX, alguns AINEs possuem outros mecanismos de ação, como a redução da produção de interleucina 1 e a interferência em eventos intravasculares mediados pelo cálcio, entre outros (LIMA et al., 2020).

Mais recentemente, foi descoberta a COX-3, uma variante do gene da COX-1, expressa em níveis elevados no sistema nervoso central (SNC), coração e aorta. Essa enzima é seletivamente inibida por drogas analgésicas e antipiréticas como o paracetamol e a dipirona, além de possivelmente ser inibida por alguns AINEs. Essa inibição pode reduzir a sensação de dor e, possivelmente, a febre (LIMA et al., 2020).

### **3. MECANISMO PELO QUAL OS ANTI-INFLAMATÓRIOS GERAM TOXICIDADE**

Inicialmente, é fundamental destacar que o principal mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é a inibição da enzima ciclooxigenase (COX), a qual interfere tanto nos processos de origem central quanto periféricos. Dessa forma, tal interferência atua na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas E2, em prostaciclinas e em tromboxanos (LUCAS et al., 2018).

Existem algumas enzimas ciclooxigenases, como a COX-1, que tem papel constitutivo, e a COX-2 que é induzida. A primeira, está sempre presente no organismo,

colaborando para o funcionamento fisiológico dos órgãos, e sua inibição, por sua vez, produz efeitos, como lesões às mucosas, lesão renal, alterações hemodinâmicas e distúrbios da função uterina, sendo estes efeitos indesejados, que levam à toxicidade. Já a COX-2, é induzida pelos processos inflamatórios (SCHALLEMBERGER; PLETSCHE, 2014) e ativada pelas citocinas pró-inflamatórias (LUCAS et al., 2018).

Ademais, a ação anti-inflamatória dos AINEs está vinculada à inibição da COX-2, que resulta fisiologicamente em vasodilatação, em edema, de modo indireto, e em dor. Entretanto, os efeitos indesejáveis, quando utilizados para casos inflamatórios, advêm, em parte, da inibição da COX-1 (SCHALLEMBERGER; PLETSCHE, 2014).

Dessa forma, sugere-se que a inibição da COX-2 seja responsável pelos efeitos terapêuticos dos AINEs, enquanto que a inibição da COX-1 é responsável pela toxicidade desses agentes (PANCOTE; DE TOLEDO, 2014).

Assim, ao inibir as COXs, os AINEs podem provocar uma série de efeitos colaterais, como diarreia, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, úlcera péptica, disfunção e falência renal, inibição da agregação plaquetária, dentre outras reações (SCHALLEMBERGER; PLETSCHE, 2014).

Quanto à toxicidade dos AINEs, essa característica está vinculada ao seu fator genético, em relação à atuação dos aminoácidos, em especial. Isso porque, se comparando o sítio ativo da COX-1 ao da COX-2, mais especificamente onde ocorre interação com ácido araquidônico, foi observado que, ambas enzimas apresentam resíduos de aminoácidos, com exceção da substituição que ocorre do aminoácido isoleucina, nas posições 434 e 523, presentes na COX-1, pelo aminoácido valina presente na COX-2. Essa diferença poderia levar a alteração no tamanho da cavidade em que se ligariam os fármacos, o que, conseqüentemente, leva à toxicidade, devido à maior interação (PANCOTE; DE TOLEDO, 2014).

Na estrutura co-cristalizada da COX-1, o aminoácido arginina 120, localizado próximo ao canal de entrada da enzima, participa da interação com o íon carboxilato por meio de ligação covalente, presente nos AINEs convencionais. Contudo, este mesmo resíduo não interage com inibidores seletivos da COX-2, permitindo, assim, que se busque a redução da toxicidade e o aumento da seletividade em virtude do avanço na descoberta de novos agentes anti-inflamatórios (PANCOTE; DE TOLEDO, 2014).

Entretanto, recentemente, foi relatado que a toxicidade gastrointestinal dos AINEs é, em parte, devido à presença do grupamento carboxílico presente na estrutura química dos anti-inflamatórios. (LOBATO; WIIRZLER; CUMAN, 2019). Isso porque, o uso prolongado deles pode levar ao aparecimento de ácido salicílico, que leva a uma intoxicação crônica, que se manifesta principalmente na forma de zumbido, confusão, perda auditiva, psicose, delírios, estupor, coma e edema pulmonar (MARQUEZ; SERAFIM, 2022).

Além de estar associado a eventos cardiovasculares e a múltiplas interações medicamentosas, o uso de AINEs, especialmente em idosos, está associado a um alto

risco de toxicidade gastrointestinal e insuficiência renal (MARQUEZ; SERAFIM, 2022).

Existe uma série de razões pelas quais os pacientes idosos são mais suscetíveis à nefrotoxicidade do AINEs. Tal afirmativa deve-se ao próprio metabolismo desse grupo, já que apresentarão, em geral, menores concentrações da proteína albumina, o que resulta no aumento dos níveis de droga livre, uma vez que a medicação se adere a tal proteína e é distribuída de maneira mais lenta ao local a que foi destinada para exercer sua ação (MELGAÇO et al., 2010).

Além disso, pacientes idosos também apresentam um nível de água corporal reduzido, o que proporciona maiores concentrações dos AINEs, além de possuírem o metabolismo hepático mais lento, o que pode levar a um aumento da concentração sanguínea dos fármacos (MELGAÇO et al., 2010). Além disso, como a COX-1 e a COX-2 estão presentes nos rins, todas as classes de AINEs podem causar, em maior ou menor grau, lesão ao órgão (DA SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

### 3.1 Toxicidade dos anti-inflamatórios mais conhecidos.

Autor/ Ano	Anti- inflamatório	Mecanismo de ação	Toxicidade	Conclusão
SOUSA, et al (2016)	Nimesulida	<p>Inibe preferencialmente a COX-2, que está mais associada à inflamação, enquanto tem uma menor ação sobre a COX-1, que está relacionada à proteção da mucosa gástrica.</p> <p>Ao inibir a COX-2, a nimesulida reduz a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias, aliviando a inflamação e a dor. No entanto, como também inibe parcialmente a COX-1, a nimesulida pode ainda causar efeitos colaterais gastrointestinais, embora em menor intensidade quando comparada a outros AINEs não seletivos. O mecanismo de ação da nimesulida é semelhante ao de outros AINEs, mas sua seletividade em relação à COX-2 pode torná-la uma opção mais segura para algumas situações clínicas específicas</p>	<p>O uso abusivo de AINEs em pacientes que já estão tomando diuréticos para controle de doenças cardiovasculares pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca, bem como causar alterações no equilíbrio hidroeletrólítico e reatividade vascular. Esses medicamentos também podem interferir nos efeitos anti-hipertensivos de algumas classes de agentes, especialmente aqueles que agem através da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras, como diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores.</p> <p>O uso de inibidores específicos da COX-2, assim como outros AINEs, pode levar a alterações renais, como edema periférico, hipertensão e inibição da excreção renal de água e sódio. A hepatotoxicidade também é um risco, especialmente no caso da nimesulida, que é principalmente eliminada pelo metabolismo hepático e pode causar danos às células hepáticas.</p> <p>Por fim, o uso de inibidores da COX-2 durante a gravidez pode aumentar a incidência de ducto arterioso patente nos fetos, uma vez que a COX-2 é essencial para o fechamento do ducto arterioso durante esse período.</p>	<p>O uso excessivo da nimesulida pode prejudicar a saúde do paciente, levando a problemas hepáticos e renais quando utilizada em conjunto com outras substâncias. No entanto, se usada corretamente, a nimesulida pode ser menos prejudicial ao estômago do que outros anti-inflamatórios, devido à sua seletividade em relação à enzima ciclooxigenase 2. A nimesulida é considerada agravante em casos de problemas hepáticos, visto que estudos mostraram que seu uso pode causar colestase intra-hepática e necrose hepática. Ainda há incerteza sobre o grau de hepatotoxicidade da nimesulida, uma vez que pesquisas adicionais estão em andamento.</p>

LIMA, et al (2018)	Ácido Acetilsalicílico (AAS)	<p>Inibe principalmente a COX-1, responsável pela produção de prostaglandinas envolvidas na proteção da mucosa do estômago e na agregação plaquetária, contribuindo para a coagulação sanguínea. A inibição da COX-1 reduz a formação dessas prostaglandinas, o que pode levar a um efeito antiinflamatório, analgésico e antipirético.</p> <p>Além disso, o ácido acetilsalicílico também possui efeitos antiplaquetários, reduzindo a agregação das plaquetas e diminuindo a tendência à formação de coágulos sanguíneos.</p>	<p>indução de lesões gástricas. O AAS pode desencadear broncoespasmo e crises de asma. Devido ao efeito inibitório da agregação plaquetária, o qual pode persistir por vários dias depois a administração, por isso pode desencadear sangramentos e até mesmo hemorragias. Em paciente que sofram de deficiência na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) o ASS pode induzir a hemólise ou anemia hemolítica</p>	<p>Os AINEs são usados para tratar inflamações, dores leves e moderadas, e podem ser adjuvantes em pós-operatórios e no controle da febre. O AAS, pioneiro entre os fármacos sintéticos, é um dos mais vendidos e amplamente utilizados para combater dores leves. No entanto, seu uso requer cautela e é contraindicado em casos de hipersensibilidade e úlcera péptica. Gestantes, idosos e recém-nascidos também devem usar com cuidado e acompanhamento. O uso crônico e irracional desses medicamentos pode levar a sérias complicações, incluindo riscos gastrintestinais, cardiovasculares, cerebrovasculares, trombóticos, renais, gestacionais e fetais. Portanto, é importante seguir as orientações médicas ao utilizá-los.</p>
--------------------	------------------------------	---	--	--

CHAVES; RIBEIRO. (2022)	Nimesulida	<p>É um anti-inflamatório não esteroidal (AINEs) seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2), pertencente à classe da sulfonamida. Ou seja, atua inibindo seletivamente a COX-2.</p>	<p>A nimesulida também pode causar reações cutâneas fatais, insuficiência hepática fulminante, hepatite aguda e insuficiência renal terminal. As lesões hepáticas são colestase e necrose hepatocelular e estão relacionadas ao estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial causados pelo fármaco.</p> <p>A nimesulida tem um metabólito ativo que é a hidroxinimesulida. Este é excretado, em grande quantidade, na urina. Em casos de insuficiência hepática, a farmacocinética da nimesulida sofre alterações, o que ocasiona o acúmulo da hidroxinimesulida no fígado, tornando-a um agente hepatotóxico.</p> <p>A disfunção hepática é causada pela desorganização das células do fígado e por um influxo neutrofílico, o que contribuiu para o crescimento do dano histopatológico causado pela nimesulida por meio da proteína fosfatidilinositol 3-quinase.</p>	<p>A nimesulida é um fármaco citotóxico por resultar em lesões, inibição da proliferação celular e morte celular dos hepatócitos expostos a ela.</p> <p>Em 2007, a Sociedade Internacional de Boletins sobre Drogas (ISDB) orientou a retirada da nimesulida do mercado devido a sua hepatotoxicidade. É um fármaco restrito no Reino Unido, Canadá, Japão, EUA, Nova Zelândia e Austrália. No Brasil, apresenta tarja vermelha, sendo vendido sob prescrição médica.</p>
KWON, et al. (2019)	Nimesulida	AINE seletivo para COX-2.	<p>A hepatotoxicidade induzida pela nimesulida foi relatada pela primeira vez em 1997 e casos graves e até fatais de lesão hepática foram relatados em pacientes que receberam tratamento com nimesulida. Consequentemente, o uso de nimesulida foi restringido ou retirado do mercado em 2002 na Espanha e Finlândia, seguido por vários outros países.</p> <p>Nessa análise de relatos de casos e séries de casos, a maioria dos casos de hepatotoxicidade associada à nimesulida ocorreu em pacientes idosos e do sexo feminino.</p>	A nimesulida está associada a um risco aumentado de lesão hepática. Todavia, mais estudos de hepatotoxicidade induzida por nimesulida são necessários para avaliar o risco, bem como para melhor quantificar o risco absoluto, de hepatotoxicidade associada à nimesulida por idade, sexo, dose e duração do tratamento.



CORREA; BARONI; CADORE. (2010)	Ibuprofeno	O ibuprofeno é um derivado do ácido propiônico. Os AINEs agem bloqueando a cascata do ácido aracônico e a produção de mediadores pró-inflamatórios, como as prostaglandinas, por meio da inibição não seletiva da enzima cicloxigenase (COX 1 e 2)	Recomenda-se cautela ao iniciar o tratamento com ibuprofeno em pacientes com desidratação significativa. Assim como para os demais antiinflamatórios não-esteroidais (AINE'S). A administração prolongada de ibuprofeno resultou em necrose papilar e outras alterações patológicas renais. Foi observada toxicidade renal em pacientes nos quais prostaglandinas renais apresentam um papel compensatório na manutenção da perfusão renal.	Dessa forma, pode-se concluir que o ibuprofeno é um AINE não seletivo, ou seja, inibe a COX-1 e a COX-2, possuindo efeito analgésico e possuindo ação anti-inflamatória. Age diminuindo a formação de precursores das prostaglandinas e das tromboxanos a partir do ácido araquidônico.
DA COSTA ALVES. (2014)	Ibuprofeno	É um ácido fraco que atua por inibição não- seletiva das isoformas enzimáticas 1 e 2 da cicloxigenase (COX), que catalisam a formação de prostaglandinas e tromboxano a partir do ácido araquidônico. Desta forma, a inibição da COX representa o passo limitante da velocidade de formação de prostaglandinas que se encontram no local da inflamação. A enzima COX-1 manifesta-se em muitos tipos de tecidos, incluindo os do trato gastrointestinal em que forma uma citoproteção no sistema gástrico, levando a sua inibição à formação de úlceras. Por outro lado, a COX-2 está presente num menor tipo de células, funcionando como mediador chave na cascata da inflamação e resposta da dor e da febre.	Os AINEs podem causar um aumento no risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves, infarto do miocárdio e derrame, que podem ser fatais. O risco pode aumentar com a duração do uso. Pacientes com doença cardiovascular conhecida podem estar sob um risco maior. A fim de minimizar o risco potencial para um evento cardiovascular em pacientes tratados com ibuprofeno a menor dose eficaz deve ser usada pelo menor tempo possível. Médicos e pacientes devem estar alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas cardiovasculares prévios. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e/ou sintomas de toxicidade cardiovascular grave e as medidas a serem tomadas se isso ocorrer.	O ibuprofeno é um agente anti-inflamatório não esteroideal, que inibe a produção de prostaglandinas, o que gera atividade anti-inflamatória. Assim como os demais antiinflamatórios não esteroideais (AINEs), a administração prolongada de ibuprofeno resultou em alterações patológicas renais além do aumento do risco de eventos trombóticos.

#### 4. CONCLUSÃO

Com base nas informações apresentadas acima, fica claro que o uso excessivo dessa classe de medicamentos pode acarretar prejuízos à saúde dos pacientes. Os efeitos adversos mais significativos incluem danos renais, hepatobiliares e gastrointestinais.

Portanto, é de extrema importância que os pacientes sejam devidamente informados sobre os sinais e sintomas de toxicidade associados, bem como as medidas a serem adotadas em caso de ocorrência.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATLOUNI, Michel. **Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais**. Sociedade Brasileira de Cardiologia. São Paulo, v.94, n.4, p. 556-563, Fev/Fev. 2010.

BRUM, Lucimar Filot da Silva; ROCKENBACH, Liliana; BELLICANTA, Patrícia Lazzarotto. **Farmacologia básica**. Porto Alegre: SER - SAGAH, 2018.

CHAVES, Rafaela Oliveira; RIBEIRO, Nicole Dias Rodrigues. **Danos causados pela toxicidade da nimesulida: uma revisão de literatura**. 2022.13f. Tese - Centro universitário UNA, Itabira, 2022.

CORREA, Cleiton Silva; BARONI, Bruno; CADORE, Eduardo Lusa. **Ação ergogênica e utilização de anti-inflamatórios não esteroidais e ibuprofeno no esporte**. EFDeportes, Buenos Aires, n. 144, 2010.

DA ANDRADE AOYAMA, Elisângela; DELMÃO, Fabricio Mendes. **ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES) MAIS VENDIDOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS: REVISÃO DE LITERATURA**. Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, 2021.

DA COSTA ALVES, Liliana Andreia Gonçalves. **Avaliação da Ecotoxicidade do Ibuprofeno e seus Metabolitos usando Microalgas**. 2014.

DA SILVA, Jerusa Marques; MENDONÇA, Patrícia Pereira; PARTATA, Anette Kelsei. **Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais**. Rev Cient ITPAC, v. 7, n. 4, p. 5-12, 2014.

DE SOUSA, Jorlan Modesto; DE ARAÚJO NETO, Manoel Felipe; PARTATA, Anette Kelsei. **AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DA NIMESULIDA E SEU GRAU DE HEPATOTOXIDADE**.

DE ANDRADE AOYAMA, Elisângela; DELMÃO, Fabricio Mendes. **ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES) MAIS VENDIDOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS: REVISÃO DE LITERATURA**. Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, 2021.

KWON, Jeongyoon et al. Nimesulide-induced hepatotoxicity: **A systematic review and meta-analysis**. PLOS One. Japão, v.14, n.1, p. 1-18, Dez/Jan. 2019.

LIMA, Alana Silva; DE OLIVEIRA ALVIM, Haline Gerica. **Revisão sobre Antiinflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico**. Revista de Iniciação Científica e Extensão, v. 1, n. Esp, p. 169-174, 2018.

LIMA, Clara Paiva et al. **Avaliação farmacêutica dos riscos do uso dos anti-inflamatórios não esterodais**. Unisanta Health Science, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2020.

LOBATO, Arthur Henrique Pereira; WIIRZLER, Luiz Alexandre Marques; CUMAN, Roberto Kenji Nakamura. **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA E TOXICIDADE GÁSTRICA DE DERIVADOS SINTÉTICOS DO NAPROXENO**.

LUCAS, Guilherme Nobre Cavalcanti et al. **Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais**. Brazilian Journal of Nephrology, v. 41, p. 124-130, 2018.

MARQUEZ, Carolinne de Oliveira; SERAFIM, Kézia Vitória Pereira. **Interações medicamentosas no uso abusivo de anti-inflamatórios e seu impacto na saúde dos idosos**. Scire Salutis, v. 12, n. 1, p. 287-295, 2022.

MELGAÇO, Sarah Suyanne Carvalho et al. **Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 43, n. 4, p. 382-390, 2010.

PANCOTE, Camila Garcel; DE TOLEDO, Luciani Gaspar. Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos-UNILAGO, 2014.

SCHALLEMBERGER, Janaína Barden; PLETSCHE, Marilei Uecker. Riscos do uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Salão do Conhecimento, 2014. DE SOUSA<sup>1</sup>, Jorlan Modesto; DE ARAÚJO NETO, Manoel Felipe; PARTATA, Anette Kelsei. **AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DA NIMESULIDA E SEU GRAU DE HEPATOTOXICIDADE**.