

EFEITOS DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDIAIS DURANTE A GESTAÇÃO E AMAMENTAÇÃO EM RATOS WISTAR

Giovana Alice Faggion Nomellini

Graduação em Enfermagem pelo Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Denise Foresto Vicari

Graduação em Enfermagem pelo Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Viviana Bernardes Furtado

Graduação em Enfermagem pelo Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Ana Rosa Crisci

Mestre em Bioengenharia pela Universidade de São Paulo; Docente Adjunto V do departamento de morfologia da Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto (SP), Brasil.

E-mail: criscicozac@netsite.com.br

RESUMO: Avaliar as possíveis alterações fetais, o comprimento e peso, da prole após a indução de dois tipos de AINES em ratos Wistar, durante a gestação e amamentação. Foram utilizados 24 animais, perfazendo-se com isso três grupos de oito animais, para comparar os resultados dos AINES; os animais receberam esses AINES por gavagem a cada 24 horas durante o período de gestação e amamentação. A seguir foi realizada antropometria dos filhotes. Ao se analisar os valores médios de peso e comprimento ao nascer, verificou-se que existe diferença significativa entre seus pesos e comprimentos médios ($p < 0,001$). No desmame comparou-se somente o grupo controle com o Meloxicam, pois os filhotes do grupo Diclofenaco foram a óbito. Assim, verificou-se que peso e comprimento médios foram maiores no grupo controle do que no Meloxicam. Concluiu-se que o Diclofenaco de Sódio é o AINEs que provoca mais alterações antropométricas e morfológicas quando comparados ao Meloxicam e ao controle.

PALAVRAS-CHAVE: Anti-inflamatório; Gestação; Amamentação.

EFFECTS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS DURING PREGNANCY AND BREAST-FEEDING IN WISTAR RATS

ABSTRACT: Fetal alterations, weight and length of offspring were assessed after two types of NSAIDs were induced in Wistar rats, during pregnancy and breast-feeding. Twenty-four animals, comprising three groups with 8 animals each, were employed to compare NSAIDs results. Animals received NSAIDs via gavage every 24 hours during pregnancy and breast-feeding, followed by offspring's anthropometry. Mean weight and length at birth revealed significant difference between mean weight and length ($p < 0.001$). Only control group with meloxicam was compared at weaning since all diclofenac offspring had died. Mean weight and length were greater in control than in meloxicam one. Results show that diclofenac sodium is the NSAID that most causes anthropomorphic and morphological changes when compared to meloxicam and control groups.

KEY WORDS: Anti-inflammatory drugs; Pregnancy; Breast-feeding.

INTRODUÇÃO

Há mais de 100 anos, os anti-inflamatórios têm sido usados na terapêutica medicamentosa de diferentes povos ao redor do mundo. Ao longo do tempo, o desenvolvimento de novas técnicas possibilitou

a criação de novos fármacos, tais como os anti-inflamatórios esteroidais ou hormonais e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Os AINES possuem propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica (FUCHS; WANNMACHER, 1998). Em geral essas propriedades estão relacionadas com a inibição da enzima ciclooxigenase (COX) e, portanto, na inibição da síntese de prostaglandinas (LARINI, 2008). Essa enzima COX possui duas isoformas, a COX 1 e COX 2. A COX 1, é conhecida como constitutiva, responsável pelos efeitos fisiológicos das prostaglandinas em sítios gástricos e renais, enquanto que a COX 2, é indutiva e surge nos locais de inflamação (FUCHS; WANNMACHER, 1998). Possuem propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética e sua ação decorre da inibição da síntese de prostaglandinas (PG), mediante inibição das enzimas COX-1 e COX-2, criando subgrupos de anti-inflamatórios seletivos e não seletivos para COX-2 (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

É muito preocupante os efeitos adversos nos fetos e recém-nascidos das gestantes, puérperas pelo uso de AINES. Muitas vezes, atrelado aos efeitos adversos, está a automedicação, sendo esta a seleção e o uso de medicamentos por pessoas para tratar doenças autodiagnosticadas ou sintomas e deve ser entendida como um dos elementos do autocuidado (MARIN, 2003).

O diclofenaco de sódio, um fármaco não esteroide amplamente utilizado, com propriedades antirreumática, anti-inflamatória, analgésica e antipirética, está entre os AINES mais utilizados no mundo. É um fármaco instável em meio ácido, tendo seu uso limitado pela alta incidência de efeitos indesejáveis sobre o trato gastrointestinal (SANTOS et al., 2007). O diclofenaco de sódio promove inibição inespecífica das COXs. Esta droga é bastante utilizada na medicina humana, mas sua aplicação tem sido limitada devido a seus efeitos colaterais, que incluem lesões gastrointestinais, renais e hepáticas (POURJAFAR; DERAKHSHANFAR, 2004).

O meloxicam é um AINES desenvolvido em 1977 por Boehringer Ingelheim, na Alemanha (TAKAHIRO et al., 2005), derivado do ácido enólico, relativamente novo, com propriedades analgésicas, anti-inflamatória e antipirética (SILVA et al., 2007). Também atua inibindo a infiltração de leucócitos no tecido inflamado, diminuindo

a intensidade da agregação trombocitária induzida pelo colágeno, prevenindo assim a destruição que normalmente ocorre nos processos degenerativos osteoarticulares e musculoesqueléticos. Desenvolve uma atividade inibitória seletiva sobre a COX-2 na cascata biossintética das prostaglandinas (ALENCAR et al., 2003). O meloxicam reduz efeitos adversos como os gastrointestinais, tais como gastrites e úlceras (MONTROYA et al., 2004), e possui capacidade de inibir a inflamação na fase aguda (MARCHIONNI; PAGNONCELLI; REIS, 2006). Não induziu importantes mudanças nos parâmetros hematológicos e bioquímicos quando administrado em ratos (VILLEGAS et al., 2002). Promove efeitos deletérios, dose-dependentes, nas células sanguíneas, quando administrado em doses cinco a dez vezes maiores que a dose terapêutica, durante 16 dias de tratamento (ALENCAR et al., 2003).

Estudos mostram que o uso de anti-inflamatórios durante a gestação podem causar alterações importantes na adaptação extrauterina, além de, segundo Buaride (2014) aumentar em duas vezes o risco de malformações congênitas, tais como fechamento prematuro do ducto arterioso fetal, alterações na hemostasia e alterações ósseas, espinha bífida, hidrocefalia, glaucoma congênito e gastroesquise. Outros estudos mostram ainda que os medicamentos são excretados pelo leite materno, portanto o risco ainda continua na amamentação. E apesar das informações oferecidas para as mães durante as consultas de pré-natal e puericultura, as mesmas, por desconhecimento ou escassa preocupação, ainda realizam a automedicação sem indicação médica (MOTA et al., 2013).

Diante do exposto, esta investigação teve como objetivo avaliar as possíveis alterações fetais, o comprimento e peso, da prole após a indução de dois tipos de AINES em ratos Wistar, durante a gestação e amamentação. Considera-se este estudo de grande importância para os profissionais da saúde alertarem sobre o uso indiscriminado de AINES em mulheres de idade fértil, grávidas e puérperas.

2 METODOLOGIA

Para determinar o efeito dos AINES sobre os roedores, 24 fêmeas adultas de *Rattus norvegicus* (linhagem

Wistar) com massa média de 200 a 300g foram distribuídas em três grupos de oito espécimes cada.

No grupo I – controle foi administrado água destilada 0,5mL/250g; no grupo II – diclofenaco de sódio 0,5mL/250g; e grupo III – meloxicam 0,5mL/250g, durante 42 dias (21 dias de gestação + 21 dias de amamentação).

Confirmada a prenhez, deu-se início aos procedimentos de gavage, procedimento que, segundo Neves (2013), deve ser realizado utilizando uma agulha de ponta-bola para não provocar danos ao trato esofágico do animal. O animal deve ser contido manualmente, segurando a área do pescoço a fim de garantir a imobilização da cabeça. O tubo deve ser introduzido lentamente na cavidade oral e gentilmente empurrado pelo esôfago até chegar ao estômago, o animal não deverá apresentar nenhuma resistência para que tal procedimento seja realizado. É necessário ser cauteloso para assegurar que o tubo não tenha penetrado inadvertidamente a traqueia.

Neste período experimental o peso das ratas foi monitorado diariamente até o dia do nascimento, após o nascimento; após este evento os neonatos foram observados, pesados e medidos para detecção de possíveis alterações morfológicas até 21 dias de amamentação (desmame).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal-CEPan, sob o protocolo número 251/2016. Foi realizado no Biotério e no laboratório de microscopia do Departamento de Morfologia do Centro Universitário Barão de Mauá.

2.1 ANÁLISE DE DADOS

Para as comparações de peso ao nascer e comprimento ao nascer foi realizada análise de variância (ANOVA - teste paramétrico para comparação de médias de 03 grupos ou mais), seguida do teste de Tukey, que compara as médias duas-a-duas para identificar entre quais grupos se localizam as diferenças significativas. Para as comparações dos pesos e comprimentos ao desmame, foi realizado o teste t-Student de comparação de duas médias para amostras independentes.

Estes testes são bastante robustos e acomodam bem desvios dos seus pressupostos teóricos de normali-

dade dos dados (nos casos do teste t-Student e da ANOVA) e homogeneidade de variâncias (no caso da ANOVA), de forma que a normalidade dos dados não foi testada já que, na prática, é suficiente que as distribuições tenham formas semelhantes para que se possa realizar o teste t de comparação entre as médias de dois grupos (BALDI; MOORE, 2014, p. 413). Além disso, com o elevado número de óbitos no grupo diclofenaco, o número reduzido de animais não permitiu a realização de testes de normalidade para os dados deste grupo. A homogeneidade de variâncias foi testada por meio do teste de Levene. O nível de significância de todos os testes realizados foi de 5% e as análises foram realizadas com o software StatSoft Statistica, versão 10.0.

3 RESULTADOS

3.1 RESULTADOS ESTATÍSTICOS

As variâncias homogêneas resultaram nos três grupos para a variável peso ao nascer ($F = 2,7776$; $p = 0,0663$), mas não para o peso ao desmame ($F = 22,3591$; $p < 0,01$). Como a ANOVA é pouco sensível à violação de homogeneidade de variâncias (BALDI; MOORE, 2014, p. 575), a variância foi realizada apesar deste desvio do pressuposto de homocedasticidade. Os resultados da realização dos testes de comparação de médias do peso e comprimento ao nascer entre os grupos controle, diclofenaco e meloxicam e do peso e comprimento ao desmame dos grupos controle e meloxicam são apresentados a seguir.

Tabela 1. Medidas descritivas (média \pm desvio-padrão) dos pesos e comprimentos ao nascer e ao desmame dos grupos controle, diclofenaco e meloxicam

	Grupo			p-Valor
	Controle	Diclofenaco	Meloxicam	
Peso ao nascer	8,40 \pm 1,01	5,11 \pm 0,56	8,75 \pm 1,22	< 0,001 *
Peso ao desmame	53,84 \pm 6,78	-	50,60 \pm 8,81	0,0327 *
Comprimento ao nascer	4,97 \pm 0,16	4,07 \pm 0,12	5,15 \pm 0,36	< 0,001 *
Comprimento ao desmame	12,00 \pm 0,74	-	11,67 \pm 0,79	0,0299 *

Fonte: Dados da pesquisa

3.1.1 Alterações de peso e comprimento ao nascer

Ao se analisar os valores médios de peso ao nascer entre os três grupos, verificou-se que existe diferença significativa, entre seus pesos médios ($p < 0,001$) (Tabela 1). O teste de TUKEY (comparações de médias duas-a-duas), mostrou que o peso médio do grupo meloxicam é igual ao peso médio do grupo controle ($p = 0,2097$); e maior que o peso do grupo diclofenaco ($p = 0,0001$). O peso médio do grupo controle também foi maior que o peso médio do grupo diclofenaco ($p = 0,0001$) (Figura 1).

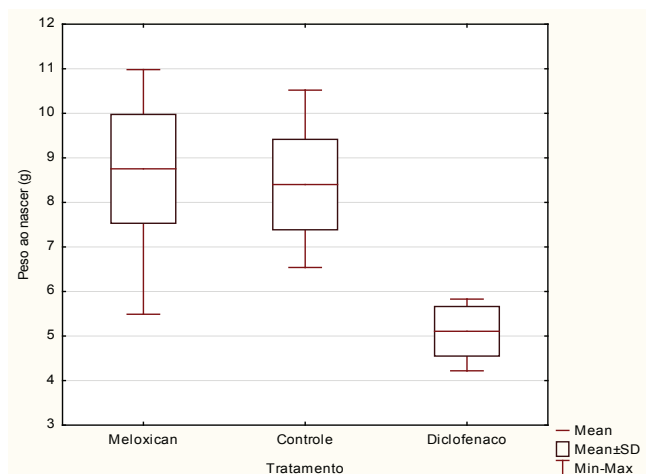


Figura 1. Valores médios e erro-padrão da média do peso ao nascer dos grupos experimentais

Ao se analisar os valores médios de comprimento ao nascer entre os três grupos, verificou-se que existe diferença significativa comparando os três grupos ($p < 0,001$). O teste de TUKEY mostrou que o comprimento médio do grupo meloxicam é maior que o comprimento médio do grupo controle ($p = 0,0001$) e do grupo

diclofenaco ($p = 0,0008$).

O comprimento médio do grupo controle foi maior comparado ao grupo diclofenaco ($p = 0,0001$) (Figura 2).

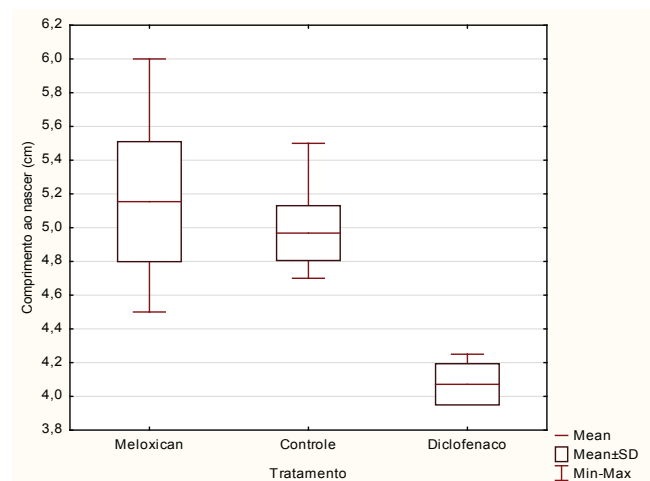


Figura 2. Valores médios e erro-padrão da média do comprimento ao nascer dos grupos experimentais

3.1.2 Alterações de peso e comprimento após o desmame

No desmame comparou-se somente o grupo controle com o meloxicam, pois os filhotes do grupo diclofenaco foram a óbito.

Obteve-se o peso médio maior no grupo controle do que no grupo meloxicam ($p = 0,03$) e no comprimento médio também encontrou-se maior peso no grupo controle comparado ao grupo meloxicam ($p = 0,02$) (Figura 3) (Figura 4).

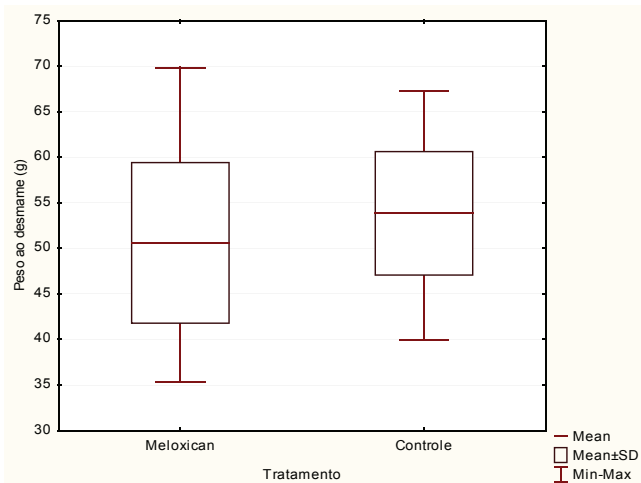


Figura 3. Valores médios e erro-padrão da média do peso após o desmame

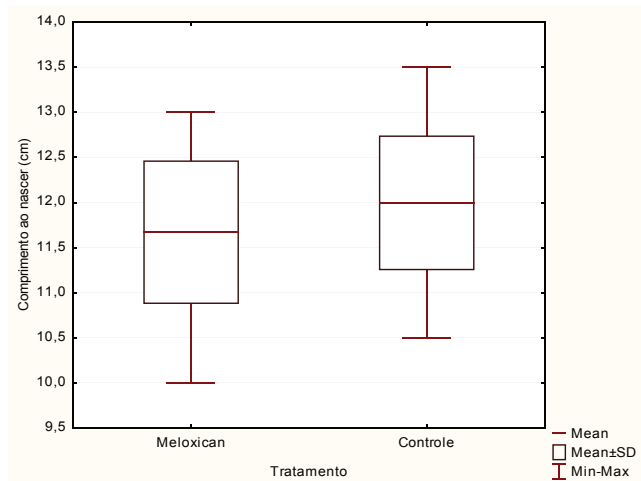


Figura 4. Valores médios e erro-padrão da média do comprimento após o desmame

3.2 RESULTADOS ANATÔMICOS

Ao se analisar os grupos: o grupo I - observaram-se oito ratas prenhas num total de 99 neonatos vivos e três mortos, sem nenhuma alteração macroscópica.

O grupo II - dentre as oito ratas prenhas, uma pariu 12 neonatos vivos, porém cinco deles sofreram canibalismo e os sete neonatos restantes morreram ao longo do dia apresentando hematomas em sua extensão corpórea. As demais morreram antes mesmo de parirem, todas com implantações visíveis (fetos) num total de 46 implantações; apresentando déficit de peso e dilurimento ao longo da gestação.

O grupo III - observou-se oito ratas prenhas, entre elas duas morreram em trabalho de parto ainda com todos os fetos formados em seu útero num total de 30 implantações; 68 neonatos vivos; dois neonatos mortos. Um dos filhotes morreu com 18 dias de nascimento e amamentação, apresentando lesão em região anal e distensão abdominal; na dissecação observaram-se alterações macroscópicas da forma anatômica do intestino e presença de bolhas de ar.



Implantações e natimortos: Em A, C e D: grupo diclofenaco sódico; em A: natimortos; em C e D: Útero indicando as implantações (seta branca); em B, E, F e G: grupo meloxicam; em B: natimortos; em E: alterações macroscópicas na genitália externa (seta preta) e no desenvolvimento; em F presença de bolhas de ar no intestino e G: útero indicando as impalações (seta branca)

4 DISCUSSÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os fármacos mais prescritos na prática médica em todo o mundo, sendo de grande importância o conhecimento de seus efeitos adversos nos diferentes sistemas do organismo.

A sociedade está cada vez mais exposta a diferentes medicações durante toda a sua vida (OSORIO-DE-CASTRO; PAUMGARTTEN; SILVER, 2004). Os medicamentos têm sua função no cotidiano atual, beneficiando a saúde e auxiliando no nascimento, crescimento e prolongamento da vida dos seres vivos (SACHDEVA; PATEL; PATEL, 2009).

O contato com o medicamento seja por prescrição médica ou pela automedicação deixa a gestante vulnerável a possíveis efeitos que ainda são desconhecidos para ela e para o feto (RIZK et al., 1993). Poucos fármacos conseguem ser testados para esse grupo específico, devidas às limitações éticas e metodológicas, o que dificulta os resultados conclusivos que garantam a eficácia e segurança nessa população.

Buscando evidências de correlação entre os diferentes tipos de AINEs, associados à gestação e amamentação, foram analisadas as alterações antropométricas. No presente estudo, observou-se diferença estatística significativa para os dois grupos de AINEs comparados com o grupo controle, quanto peso e comprimento ao nascer e ao desmame.

No estudo com ratas Wistar submetidas à dosagem de 0,5mL/250g de água destilada, diclofenaco de sódio e meloxicam a cada 24 horas por via intragástrica durante todo o período de gestação e amamentação, encontraram-se diferenças estatísticas no valor médio de peso e comprimento ao nascer e ao desmame. Ao se analisar os valores médios de peso ao nascer entre os três grupos, verificou-se que existe diferença significativa, entre seus pesos, mostrando que o peso médio do grupo meloxicam é igual ao peso médio do grupo controle e maior que o peso do grupo diclofenaco. O peso médio do grupo controle também foi maior que o peso médio do grupo diclofenaco.

Os valores médios de comprimento ao nascer entre os três grupos, verificou-se que existe diferença significativa comparando os três grupos, e mostrou que o comprimento médio do grupo meloxicam é maior que

o comprimento médio do grupo controle e do grupo diclofenaco. O comprimento médio do grupo controle foi maior comparado ao grupo diclofenaco.

No desmame comparou-se somente o grupo controle com o meloxicam, pois os filhotes do grupo diclofenaco foram a óbito. Obteve-se o peso médio maior no grupo controle do que no grupo meloxicam e no comprimento médio também encontrou-se maior comprimento no grupo Controle comparado ao grupo meloxicam.

Sabe-se que durante o primeiro trimestre da gravidez os fármacos devem ser evitados, devido aos efeitos intensos que podem se manifestar. Este período é dito ser de diferenciação embriológica dos sistemas e a introdução de substâncias químicas, como os medicamentos, pode interferir com esse processo, resultando em malformações fetais. Muitos medicamentos usados pela mãe são excretados, em alguma extensão, no leite materno, podendo consistir numa fonte potencial de toxicidade para o lactente.

Os medicamentos isentos de prescrição (MIP) têm facilidade de consumo sem qualquer orientação, por estarem em mais fácil acesso para a população. Assim como os não isentos de prescrição, são medicamentos que podem trazer prejuízo para a gestante, diferentemente do que se evidencia na cultura popular de que MIP's não trazem risco à saúde (OPAS, 2003).

Este estudo teve como finalidade incentivar o profissional de enfermagem a uma atenção especial quanto ao uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), levando à necessidade de orientar e conscientizar a população quanto ao uso irresponsável da automedicação e de suas consequências.

5 CONCLUSÃO

Concluiu-se que o diclofenaco de Sódio na dosagem estudada é o AINEs que provoca mais alterações antropométricas e morfológicas comparados ao meloxicam e ao controle. Nos dois tipos de AINEs utilizados neste trabalho foram encontradas diferenças estatísticas significativas no que se relaciona ao peso e comprimento ao nascer. No desmame, só foi possível comparar o grupo meloxicam com o controle, pois os filhotes do grupo diclofenaco foram a óbito antes mesmo do desmame.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, M. M. A. et al. Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios nas células sanguíneas e trato gastrointestinal. *Cienc Rural*, v. 33, n. 3, p. 525-532, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Os perigos do uso inadequado de medicamentos**. 2007. Brasília: ANVISA, 2007.
- BUARIDE, A. **O uso de antiinflamatórios durante a gravidez e o risco de malformação fetal**. 2011. Disponível em: <<http://www.intertox.com.br/index.php/toxicologia-em-manchete/355-o-uso-de-antiinflamatorios-durante-a-gravidez-e-o-risco-de-malformacao-fetal>>. Acesso em: 29 fev. 2016.
- CARVALHO, W. A. Anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. v. 45, p. 439-466.
- FONSECA, C. S.; VILORIA, M. I. V.; REPETTI, L. Alterações fetais induzidas pelo uso de antiinflamatórios durante a gestação. *Cienc Rural*, Santa Maria, v. 32, n. 3, p.529-534, jun. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-84782002000300027&script=sci_arttext>. Acesso em: 10 jan. 2016.
- MARCHIONNI, A. M. T.; PAGNONCELLI, R. M.; REIS, S. R. A. Influência do meloxicam e da dexametasona no processo inflamatório e no reparo tecidual. *Rev Odonto Ciênc.*, Porto Alegre, v. 21, n. 51, p. 23-28, 2006.
- MARIN, N. (Org.). **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/ OMS, 2003.
- MONTEIRO, E. C. A.; TRINDADE, J. M. F.; DUARTE, A. L. B. P.; CHAHADE, W. H. **Temas de Reumatologia Clínica**. 2. ed. [s.l.: s.n.], 2008.
- MONTOYA, L. et al. A pharmacokinetic comparison of meloxicam and ketoprofen following oral administration to healthy dogs. *Vet Res Commun.*, Dordrecht, v. 28. n. 5, p. 415-428, 2004.
- MOTA, L. S. et al. Uso de medicamentos durante a lactação por usuárias de uma unidade básica de saúde. *Rev RENE*, v. 14, n. 1, p.139-147. Disponível em: <<http://www.periodicos.ufc.br/index.php/rene/article/view/3344>>. Acesso em: 29 fev. 2016.
- NEVES, Silvânia M. P. et al. **Manual de cuidados e procedimentos com animais de laboratório do Biotério de Produção e Experimentação da FCF-IQ/USP**. 2013. Disponível em: <<http://www.fo.usp.br/wp-content/uploads/Manual-Cuidados-com-Animais.pdf>>. Acesso em: 05 jun. 2016.
- OLIVEIRA JÚNIOR, J. O. L.; SERRANO, S. C.; TEODORO, A. L.; DANA, B. A. Os antiinflamatórios não hormonais. **Prática hospitalar**, v. 51, p.173-178, 2007.
- OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; PAUMGARTTEN, F. J. R.; SILVER, L. D. O uso de medicamentos na gravidez. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 4, dec. 2004.
- POLIT, D. F.; TATANOBEEK, C.; HUNGLER, B. P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2011.
- POURJAFAR, M.; DERAKHSHANFAR, A. A histopathologic study on the side effects of the diclofenac sodium in rabbits. In: WORLD CONGRESS OF THE WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2004. **Proceedings...** Rhodes, Grece, 2004.
- RIZK, M. A. et al. Knowledge and practices of pregnant women in relation to the intake of drugs during pregnancy. *J Egypt Public Health Assoc*, v. 68, n. 5-6, p. 567, 1993.
- SACHDEVA, P.; PATEL, B. G.; PATEL, B. K. Drug use in pregnancy; a point to ponder!. *Indian J Pharm Sci*, v. 71, n. 1, p. 1, 2009.
- SANTOS, L.; GUTERRES, S. S.; BERGOLD, A. M. Preparação e avaliação de cápsulas gastro-resistentes de diclofenaco de sódio. *Latin Am J Pharmacy*, v. 26, n. 3, p. 355-361, 2007.
- SILVA, J. G. et al. Estudos preliminares do uso do meloxicam em gatas: analgesia e influência sobre uréia e creatinina sérica. *Hora vet*, Porto Alegre, v. 26, n. 155, p. 17-18, 2007.

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Rev Cient ITPAC**, Araguaína, v.7, n.4, Pub.5, 2014.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 1369.

TAKAHIRO, N. et al. Meloxicam inhibits osteosarcoma growth, invasiveness and metastasis by COX-2-dependent and independent routes. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 27, n. 3, p. 410-414, 2005.

TIERLING, V. L. et al. Nível de conhecimento sobre a composição de analgésicos com ácido acetilsalicílico. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 2, 2004.

VILLEGAS, I. et al. Gastric damage induced by subchronic administration of preferential cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 inhibitors in rats. **Pharmacology**, v. 66, n. 2, p. 68-75, 2002.

Recebido em: 20 de outubro de 2016

Aceito em: 15 março de 2017