

**Riscos Associados ao Uso Não Racional de Anti-
Inflamatórios Não Esteroides**

*Risks Associated with the Irrational Use of Nonsteroidal Anti-
Inflammatory Drugs*

Ana Maria Oliveira de Sousa Marinho

André Costa Ferreira de Oliveira

Glenda Maria Diógenes Santiago de Lima

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Recebido em 02 de setembro, 2023 aceito em 02 de outubro, 2023

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol16ed3.550>



RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são a classe de medicamentos mais utilizada no mundo. A venda livre destes fármacos, sem necessidade de prescrição médica, contribui para a ingestão de doses elevadas e excessivas dessas drogas, o que está associado a diversos efeitos sistêmicos associados à sua toxicidade. Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi revisar a literatura científica a fim de elucidar os riscos associados ao uso não racional dos AINEs. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e LILACS. Após a seleção de estudos publicados entre 2018 e 2023, foram incluídos dez artigos na presente revisão. Os resultados dos trabalhos analisados indicam efeitos adversos associados aos sistemas gastrointestinal, dermatológico, neurológico, cardiovascular, renal, hematopoiético, interferindo nos fatores de coagulação, além dos riscos da ingestão de uma dose supra terapêutica na gestação. Portanto, é indiscutível a importância do esclarecimento desses riscos para a população, uma vez estes efeitos adversos interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, os profissionais da saúde precisam estar sempre atentos para os medicamentos utilizados pelos seus pacientes, suas doses e o tempo de utilização, para prevenir a toxicidade causada pelos AINEs.

Palavras-chave: Anti-Inflamatórios não Esteroides. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Toxicidade.

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most widely used class of drugs in the world. The over-the-counter sale of these drugs, without the need for a medical prescription, contributes to the ingestion of high and excessive doses of these drugs, which is associated with several systemic effects associated with their toxicity. In this context, the objective of the present study was to review the scientific literature in order to elucidate the risks associated with the non-rational use of NSAIDs. To this end, a literature search was conducted in the MEDLINE and LILACS databases. After selecting studies published between 2018 and 2023, ten articles were included in this review. The results of the studies analyzed indicate adverse effects associated with the gastrointestinal, dermatological, neurological, cardiovascular, renal, hematopoietic systems, interfering with coagulation factors, in addition to the risks of ingestion of a supra-therapeutic dose during pregnancy. Therefore, the importance of clarifying these risks for the population is indisputable, since these adverse effects directly interfere with the quality of life of patients. In addition, health professionals need to be always aware of the medications used by their patients, their doses and duration of use, to prevent toxicity caused by NSAIDs.

Keywords: Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Toxicity.



1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) constituem uma classe de medicamentos muito utilizada para o alívio de dores musculoesqueléticas, cefaleia, controle da febre, dismenorreia, em pós-operatório ou pós-parto e como profilaxia cardiovascular, no caso do ácido acetilsalicílico (DOGAN et al., 2019). Essa ampla variedade de indicações e sua venda livre, podem resultar em um uso irracional e exacerbado desses fármacos, podendo causar intoxicações graves (HIROSE et al., 2018). Segundo relatórios dos Centros de Controle de Intoxicações dos Estados Unidos, em 2007, foram relatados 79.000 casos de ingestão abusiva de ibuprofeno no país. Além disso, foi observado que 40.000 americanos são expostos aos salicilatos anualmente; estes estão entre os medicamentos mais antigos que são amplamente utilizados até hoje e embora sejam considerados seguros pelos pacientes, podem resultar em intoxicações fatais, principalmente em idosos (BOWERS et al., 2019; DELANEY et al., 2020).

Dessa forma, é imprescindível a compreensão do mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroides. No contexto fisiológico, o ácido aracdônico, por meio da ação da enzima ciclooxigenase (COX), é transformado em prostaglandinas, estas são responsáveis pela proteção da mucosa gastrointestinal, modular a função renal e agregação plaquetária, além de provocar efeitos inflamatórios e algícos. Os anti-inflamatórios não esteroides funcionam realizando a inibição da enzima ciclooxigenase e, conseqüentemente, diminuindo a biossíntese e liberação dos mediadores da inflamação, ou seja, das prostaglandinas (LUO et al., 2020).

Os efeitos adversos dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) irão depender se são seletivos ou não seletivos. Nesse contexto, os não seletivos realizam a inibição da COX 1 e 2, denominadas de constitutivas, ou seja, necessárias para os processos fisiológicos e de homeostase, como redução da acidez gástrica e antiagregante, por meio da inibição de tromboxano A2 (LELIÈVRE et al., 2020). Por outro lado, os AINEs seletivos, são inibidores somente da COX 2, em sua maioria denominadas "induzidas", ou seja, necessitam de um estímulo para serem recrutadas. Nesse viés, as "induzidas" estão mais relacionadas ao processo inflamatório, dor e febre, mas também são importantes para as funções fisiológicas como controle da taxa de filtração



glomerular e a excreção de sódio, além do seu potencial vasodilatador e antitrombogênico, por meio da produção de prostaciclina (REALE et al., 2019).

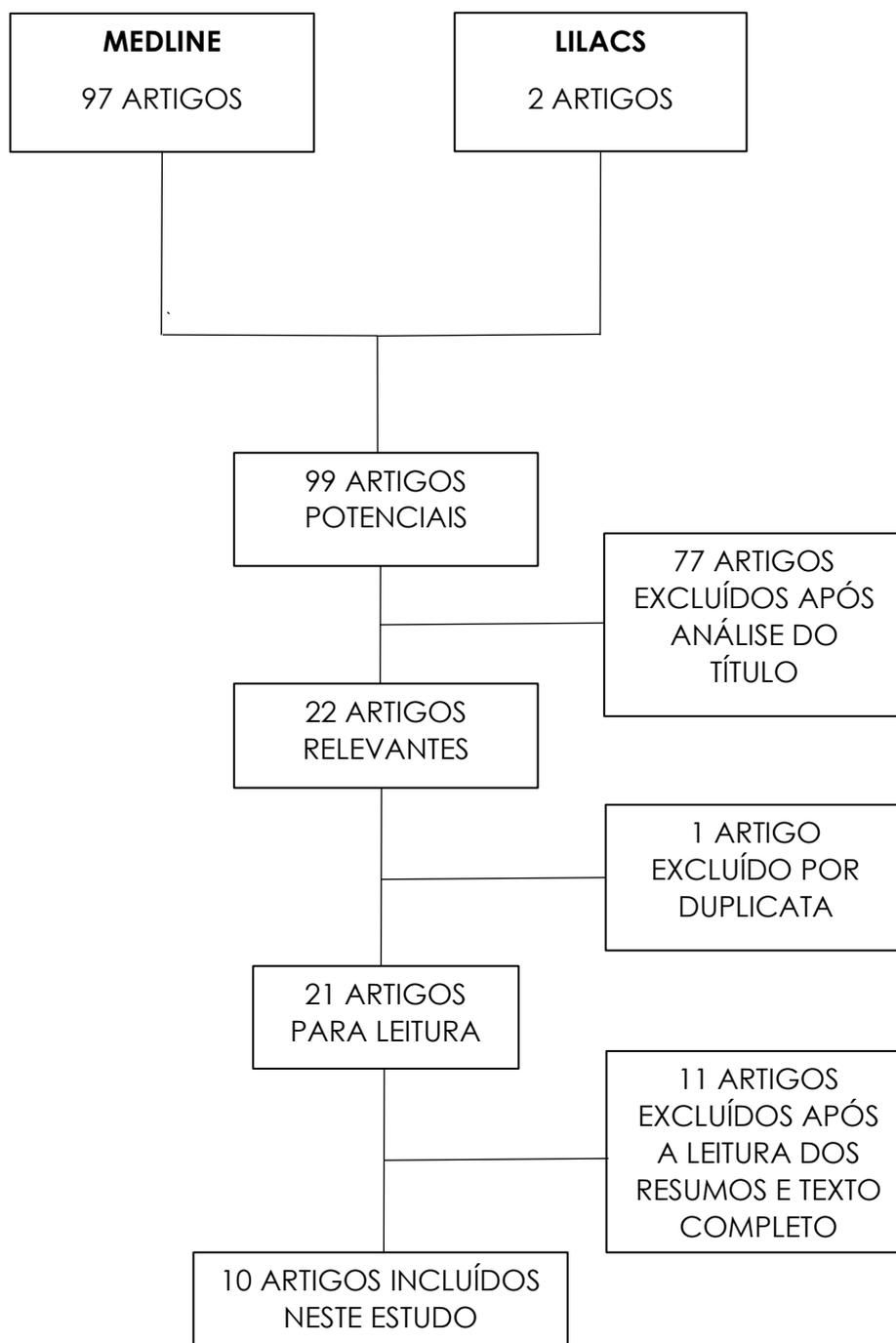
Considerando que os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são a classe de medicamento mais prescrita no mundo, é de suma importância entender os efeitos adversos sistêmicos da sua utilização cotidianamente. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura científica atual a respeito dos riscos do uso não racional de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), com o fito de esclarecer os seus mecanismos no organismo humano e alertar sobre os seus efeitos adversos na vida dos usuários.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE e LILACS via Portal CAPES acesso CAFe, através da utilização dos descritores "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal", "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions", Toxicity e suas combinações. Foram incluídos 10 relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo. Artigos que não tiveram relação com o objetivo da pesquisa e duplicatas foram excluídos. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.



Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre os riscos associados ao uso não racional dos AINEs, 2023



Fonte: Autoria Própria, 2023.



3 RESULTADOS & DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de 10 artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

QUADRO 1. Principais achados obtidos a partir dos artigos analisados

AUTORES/ ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
HIROSE <i>et al.</i> , 2018	Relato de caso	Uma mulher de 74 anos com hemorragia do TGI secundária ao uso de cetoprofeno tópico.	Relatar um caso de sangramento intestinal inferior associado à superdosagem crônica de adesivos tópicos de cetoprofeno.	Foram excluídas outras possibilidades para a etiologia do sangramento, como infecção, doença inflamatória intestinal, malignidade e doença autoimune, com base no exame patológico, exame bioquímico e sintomas da paciente. Após isso, foi diagnosticado o presente sangramento intestinal inferior como reação adversa associada ao adesivo tópico de cetoprofeno. A paciente aplicou cronicamente cerca de 8 folhas de adesivo de 20 mg de cetoprofeno todos os dias para dor no ombro, parte inferior das costas e membros inferiores.	Conclui-se que devem ser implementadas orientações acerca da formulação de AINEs tópicos para evitar a superdosagem e prevenir a incidência de reações adversas, como a hemorragia intestinal ulcerativa em pacientes idosos.
LAMINE <i>et al.</i> , 2018	Relato de caso	Um homem de 51 anos com queixa de pirose intermitente, anorexia e dor epigástrica sem disfagia há 15 dias.	Relatar um caso de Esofagite Dissecante Superficial (EDS) relacionada ao uso de AINEs.	A EDS foi secundária ao uso de 20 mg de piroxicam oral 1x dia/ 7 dias. A administração de AINEs foi suspensa e o paciente foi tratado por 15 dias com IBP oral, apresentando melhora clínica e cicatrização completa da mucosa foi observada em endoscopia digestiva alta realizada após o tratamento.	Conclui-se que a EDS deve ser considerada diante de quaisquer sintomas esofágicos ou gástricos, principalmente em casos de administração de AINEs.
BOWERS <i>et al.</i> , 2019	Relato de caso	Um homem caucasiano de 22 anos que se apresentou ao pronto-socorro após ter ingerido uma	Demonstrar a dificuldade associada à distinção entre ingestões tóxicas, indicadores	No caso, o paciente estava alerta e cooperativo com a administração de carvão ativado, e os níveis séricos de salicilato diminuíram	Iluminar achados clínicos marcantes que podem auxiliar em um diagnóstico oportuno e preciso. Uma vez diagnosticado, o manejo é ainda mais



		quantidade desconhecida de um medicamento contendo salicilato.	que podem auxiliar no diagnóstico apropriado e intervenções que devem ser iniciadas em tempo hábil para minimizar desfechos negativos.	de 98 mg/dl para aproximadamente 40 mg/dl, que era a meta prevista. Com o início do tratamento, o PEV também deve esperar que os níveis de potássio se normalizem entre 3,5 e 5 mEq/dl.	complicado, pois não há agente de reversão ou antídoto medicinal para esse tóxico específico. O manejo agudo depende de uma terapia direcionada a objetivos para cada paciente individual. Além disso, os níveis séricos de salicilato sozinhos não preveem prontamente a gravidade dos resultados.
DOGAN <i>et al.</i> , 2019	Relato de caso	Uma mulher de 27 anos com estado mental alterado e vômitos.	Relatar caso de neurotoxicidade relacionada ao uso de ácido mefenâmico em uso terapêutico.	Suspeitou-se o diagnóstico de Púrpura Trombocitopenia induzida por drogas. Assim, foi iniciada a plasmáfereze e a paciente evoluiu com melhora clínica do estado neurológico.	Existem poucos estudos documentados acerca da neurotoxicidade secundária a intoxicação por ácido mefenâmico. Porém, alguns casos foram relatados acerca dos seus efeitos no SNC. Assim, o medicamento deve ser manuseado com cautela. Além disso, o ácido mefenâmico não oferece vantagens clínicas comprovadas sobre outros AINEs, portanto, medicamentos alternativos podem ser prescritos para controlar condições inflamatórias.
LELIÈVRE <i>et al.</i> , 2019	Relato de caso	Uma mulher de 58 anos que ingeriu 26g de naproxeno e desenvolveu choque cardiovascular, hipocoagulabilidade e trombopenia.	Documentar o primeiro caso de intoxicação aguda por naproxeno associado a distúrbios da coagulação, um efeito incomum na administração do medicamento.	Para avaliar a causalidade de cada par medicamento-reação adversa, utilizou-se o método francês de avaliação de causalidade, recomendado em casos de overdose. O escore de causalidade foi mais alto para o par naproxeno-coagulopatía. No caso, a concentração sanguínea de naproxeno estava em um nível tóxico.	Este é o primeiro caso de envenenamento por naproxeno associado a hipocoagulabilidade grave e documentada por análise. Os mecanismos que explicam a trombocitopenia não foram identificados, mas após revisão da literatura, um efeito inibidor sobre o tromboxano A2 combinado com ativação inibida dos fatores de coagulação é a principal hipótese.
REALE <i>et al.</i> , 2019	Relato de caso	Uma primigesta de 28 anos com 33 semanas de gestação com história médica de pseudotumor cerebral e	Relatar a apresentação e o parto de uma parturiente que ingeriu níveis tóxicos de APAP e ASA em	As concentrações de salicilato e APAP da paciente medidas logo após a ingestão sugerem que ela pode ter consumido uma dose menor de toxinas do que a relatada. Embora o	Em resumo, o manejo imediato da ingestão tóxica de APAP e ASA com terapia antídoto (carvão e NAC) pode ter melhorado os resultados maternos e neonatais. Um plano de parto para a



		diabetes mellitus tipo 2.	tentativa de suicídio.	único sintoma aparente de overdose aguda de AAS da paciente fosse uma alteração na audição, os efeitos fetais dessas ingestões pareciam ser muito mais significativos, com taquicardia fetal e desacelerações no monitoramento cardíaco fetal. Os efeitos residuais do AAS no recém-nascido após o parto foram significativos e incluíram acidose metabólica e concentrações de salicilato que excederam os níveis maternos de salicilato.	parturiente após ingestão tóxica deve ser definido e reavaliado conforme o curso da toxicidade evolui, com o entendimento de que o agravamento da morbidade materna também confere maior risco ao feto.
DELANEY <i>et al.</i> , 2020	Relato de caso	Uma mulher de 61 anos com déficit neurológico focal agudo com histórico de AVC.	Relatar caso de neurotoxicidade associada ao uso em doses elevadas de medicamento contendo salicilato.	Foi estudado o caso de uma mulher de 61 anos com histórico de doença neurológica que apresentou déficit neurológico focal agudo associado à toxicidade do salicilato. O caso destacou que, devido à sua idade e histórico médico, foi feito um diagnóstico inicial de novo AVC até que esse diagnóstico foi excluído por ressonância magnética cerebral. A toxicidade do salicilato foi confirmada por toxicologia sérica.	Os médicos devem considerar a toxicidade do salicilato como uma possível causa de exacerbação do déficit neurológico em pacientes idosos.
LUO <i>et al.</i> , 2020	Relato de caso	Um homem de 73 anos que apresentava sangramento gastrointestinal maciço.	Relatar que a exposição concomitante de pacientes a múltiplos AINEs aumentou significativamente o risco de complicações gastrointestinais superiores.	Foram identificados os AINEs diclofenaco, piroxicam e indometacina, além de algumas outras drogas sintéticas e produtos naturais. A exposição concomitante do paciente a múltiplos AINEs aumentou significativamente o risco de complicações gastrointestinais superiores. É razoável argumentar que o uso de altas doses de AINEs foi uma das principais causas de úlcera duodenal e sangramento GI. Além	O uso de medicamentos não regulamentados pode levar a eventos adversos não intencionais e danos a órgãos em um indivíduo que pode desconhecer a natureza dos medicamentos ou mesmo a presença de drogas sintéticas. Este caso destaca um resultado particularmente mórbido para um indivíduo exposto a produtos farmacêuticos não declarados por meio de medicamentos não regulamentados.



				disso, os produtos naturais identificados, como atropina e efedrina, têm toxicidades bem documentadas.	Os médicos acham difícil ou impossível identificar ou excluir com precisão o efeito clínico de medicamentos ou suplementos não regulamentados.
DE PEROSAN Z-LOBO <i>et al.</i> , 2021	Relato de caso	Uma mulher de 78 anos com um histórico pessoal de fibrose pulmonar idiopática (FPI) e recentemente havia iniciado terapia com pirfenidona há duas semanas.	Relatar caso de paciente com história de 24 h de erupção cutânea pruriginosa, juntamente com odinofagia e fotofobia, com possível relação com uso de pirfenidona.	Os achados foram consistentes com o diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica relacionada à pirfenidona. Neste caso, bolhas extensas se desenvolveram posteriormente nas costas e no tórax do paciente, resultando em descolamento epidérmico de 15 a 20% da superfície total do corpo.	Os dermatologistas precisam estar cientes de que a pirfenidona pode estar associada a reações cutâneas potencialmente fatais, uma vez que recentemente houve um aumento em sua prescrição.
MOHAN <i>et al.</i> , 2021	Relato de caso	Uma mulher de 22 anos em overdose maciça por difenidramina e naproxeno.	Relatar história de lesão renal aguda e disfunção dos fatores de coagulação secundárias ao uso de naproxeno em doses elevadas.	A disfunção renal observada no paciente do caso pode ter sido o resultado da ingestão supra terapêutica de naproxeno ou hipoperfusão renal no cenário de choque.	Os AINEs, como o naproxeno, estão se tornando cada vez mais importantes à luz da atual crise de opioides. Deve haver uma ênfase na compreensão desses medicamentos e suas possíveis implicações quando tomados em superdosagem.

De modo geral, os principais acometimentos colaterais relatados na literatura são representados pelas manifestações digestivas (dor epigástrica e náuseas) que podem evoluir para esofagite e ulcerações, manifestações neurológicas (hipersensibilidade, reações cutâneas, cefaleia, tontura, sonolência e afasia), manifestações otológicas (tinnitus, por conta da ototoxicidade dos salicilatos), além de distúrbios renais (lesão renal aguda, retenção hídrica ou hipercalcemia) e da coagulação (anemia e hemorragias graves) (DOGAN *et al.*, 2019).

Quanto às complicações gastrointestinais, tanto o estudo de Hirose e colaboradores (2018) quanto o de Luo e colaboradores (2020) mostraram que o uso indiscriminado dessa classe de drogas está relacionado a um risco aumentado de sangramento intestinal alto e baixo, além de erosões, úlceras e perfuração intestinal. Isso ocorre uma vez que os AINEs inibem a produção de prostaglandinas no estômago por meio da inibição da enzima COX-1, abordada anteriormente.



Outrossim, associado ao uso desses medicamentos em altas doses também foi documentado um caso de Esofagite Dissecante Superficial no estudo de Hamzaoui Lamine e colaboradores (2018), uma condição rara definida pela descamação da mucosa esofágica, causando pirose intermitente, anorexia e dor epigástrica, sendo verificada melhora significativa do quadro com a interrupção do uso dos AINEs pelo paciente.

O estudo de Bowers e colaboradores (2019) apresenta os efeitos colaterais dos salicilatos, inibidores de COX-2, como acidose metabólica, alcalose respiratória, edema pulmonar não cardiogênico induzido pela retenção hídrica, alterações de estado mental por conta do acúmulo de salicilatos reduzindo a concentração de glicose no SNC. Ademais, o relato de Delaney e colaboradores (2020) também corrobora que a toxicidade por essa droga pode gerar déficit neurológico focal e zumbido bilateral.

Além do salicilato, outra substância reconhecida por seu potencial neurotóxico é o ácido mefenâmico, como é exposto no estudo de Dogan e colaboradores (2019). Esse medicamento é frequentemente utilizado em pós-operatórios e pós-parto, dismenorreia e osteoartrite, e está associado a sintomas gastrointestinais, como dor epigástrica e diarreia, além de cefaleia, náuseas e, mais raramente, a toxicidade do sistema nervoso central (SNC). Embora seja uma manifestação rara, foi documentada em literatura e é digna de uma atenção especial, uma vez que o paciente pode chegar ao departamento de emergência letárgico, desorientado e apresentar disartria, quadro que pode ser confundido com uma isquemia do SNC e por isso é importante o reconhecimento precoce desse efeito adverso em pacientes que fazem uso prolongado desse medicamento.

Nos estudos de Mohan e colaboradores (2021) e Lelièvre e colaboradores (2019) foram descritos distúrbios da coagulação, taquicardia e lesão renal aguda como complicações associadas à ingestão supra terapêutica de naproxeno. Nesse contexto, a coagulopatia, apesar de ser um efeito colateral menos frequente, também deve ser compreendida para que sempre seja levantada a suspeita de distúrbio da coagulação induzido por AINEs. O mecanismo desse desequilíbrio pode ser explicado uma vez que há a inibição do tromboxano A2 pelo anti-inflamatório não esteroide, gerando uma trombocitopenia e prolongando o tempo de



sangramento (TS) do paciente. Esse medicamento também interfere nos fatores de coagulação, estando o paciente, que ingeriu doses não racionais da droga, sujeito a hemorragias.

No estudo de De Perosanz-Lobo e colaboradores (2021) foi evidenciado o constante uso do medicamento pirfenidona em pacientes em curso de fibrose pulmonar idiopática (FPI), no entanto na paciente em questão bolhas extensas se desenvolveram posteriormente as costas e no tórax, resultando em um descolamento epidérmico. Assim, surgiu-se a suspeita da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, uma das maiores emergências dermatológicas, na qual foi constatado o seu diagnóstico a partir da reação imunológica adversa ao medicamento. Dessa forma, o presente trabalho realiza uma alerta acerca da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica induzida por pirfenidona e suas consequências potencialmente letais, uma vez que subdiagnosticada pode levar ao óbito. Assim, o estudo de De Perosanz-Lobo e colaboradores (2021) destaca a extrema necessidade de que o efeito da pirfenidona seja esclarecido para aquém das manifestações cutâneas.

Em gestantes, o uso abusivo de AINEs pode ser prejudicial não só para a mãe, mas também para o feto, como foi relatado em Reale e colaboradores (2019). Neste caso, no qual a gestante ingere quantidades significativas de AAS e APAP, é ressaltado que o AAS e o APAP atravessam livremente a placenta e que a eliminação é lenta devido à função renal fetal imatura, prolongando a permanência de metabólitos tóxicos em um ser vivo ainda frágil. Além disso, ocorre uma distribuição preferencial de AAS no cérebro fetal, devido a diferenças de pH através da barreira hematoencefálica fetal e pode exacerbar o risco de hemorragia intracraniana. Ademais, é importante pontuar que dois relatos de superdose de APAP descrevem desacelerações da frequência cardíaca fetal intraútero sem comprometimento neonatal após o parto, mas na situação de insuficiência hepática materna fulminante após ingestão diária de APAP, houve morte fetal. Logo, é evidente que o filho está suscetível a sofrer malefícios tanto como a mãe, e, possivelmente, até mais severos, como ocorreu no caso. Ao nascer, a criança apresentou efeitos como acidose metabólica e concentrações de salicilato que excederam os níveis maternos, podendo ter implicações para casos de ingestão crônica de altas doses



de AAS, além de ingestões agudas de grande volume. Já a gestante apresentou uma alteração na audição como o único sintoma aparente de overdose aguda de AAS.

5 CONCLUSÃO

Os artigos utilizados para compor essa revisão analisaram como o uso não racional de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) influenciam no cotidiano da população. Observa-se que o uso indiscriminado de tais medicamentos têm sido um tema amplamente debatido nas mais diversas áreas da medicina, visto que, os seus efeitos colaterais e suas reações adversas afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes, com repercussões significativas, principalmente no sistema digestório, renal, neurológico, cardiovascular e dermatológico.

Assim, profissionais de saúde prescritores devem considerar o grande potencial de toxicidade dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), especialmente em condições de polimedicação e em pacientes com história patológica pregressa de doenças tromboembólicas, podendo ocorrer desfecho desfavorável. É preciso, portanto, considerar cuidadosamente as possíveis interações medicamentosas e a necessidade real do uso desta classe de fármaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOWERS, D.; MASON, M.; CLINKSCALES, M. Managing Acute Salicylate Toxicity in the Emergency Department. *Advanced Emergency Nursing Journal*, v. 41, n. 1, p. 76–85, 2019.
2. DELANEY, T. M.; HELVEY, J. T.; SHIFFERMILLER, J. F. A Case of Salicylate Toxicity Presenting with Acute Focal Neurologic Deficit in a 61-Year-Old Woman with a History of Stroke. *American Journal of Case Reports*, v. 21, 24 jan. 2020.
3. DE PEROSANZ-LOBO, D. et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis induced by pifenedione. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, v. 0, p. 1–3, 8 maio 2021.
4. DOĞAN, N. Ö.; ÇAYLAK, S. T.; YILMAZ, S. Central nervous system toxicity due to mefenamic acid. *The American Journal of Emergency Medicine*, v. 37, n. 3, p. 561.e1–561.e2, 1 mar. 2019.



5. HIROSE, S. et al. Gastrointestinal bleeding associated with chronic excessive use overdosing with topical ketoprofen patch in elderly patient. v. 53, n. 1, p. 120–123, 1 jan. 2018.
6. HAMZAOUI LAMINE et al. Esophagitis dissecans superficialis due to severe nonsteroidal anti-inflammatory drugs toxicity. 1 jul. 2018.
7. LELIÈVRE, B. et al. Severe poisoning with naproxen causing coagulopathy. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, v. 126, n. 5, p. 458–463, 5 dez. 2019.
8. LUO, Y. et al. A case of unexplained duodenal ulcer and massive gastrointestinal bleed. v. 506, p. 188–190, 1 jul. 2020.
9. MOHAN, S. et al. A Case of Massive Diphenhydramine and Naproxen Overdose. The Journal of Emergency Medicine, v. 61, n. 3, p. 259–264, set. 2021.
10. REALE, S. C. et al. Toxic Ingestion of Acetaminophen and Acetylsalicylic Acid in a Parturient at 33 Weeks Gestation: A Case Report. 1 maio 2019.