



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARÁIBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
CURSO DE QUÍMICA INDUSTRIAL



DIMAS DA ROCHA SILVA JUNIOR

**DOSEAMENTO DE ASPIRINA**

CAMPINA GRANDE  
2012

DIMAS DA ROCHA SILVA JUNIOR

DOSEAMENTO DE ASPIRINA

TCC apresentado ao curso de Graduação em Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial para a obtenção do grau de bacharel em Química Industrial.

Orientador: Prof. Dr. FERNANDO FERNANDES VIEIRA

CAMPINA GRANDE  
2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB**

S586d      Silva Júnior, Dimas da Rocha.

Doseamento de aspirina [manuscrito]. / Dimas da Rocha Silva Júnior. – 2012.

45 f.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) –  
Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2012.

“Orientação: Prof. Dr. Fernando Fernandes Vieira, Engenharia de Saneamento  
Básico e Meio Ambiente”.

1. Administração de medicamentos. 2. Ácido acetilsalicílico.  
3. Doseamento. 4. Aspirina.

21. ed. CDD 615.6

DIMAS DA ROCHA SILVA JUNIOR

DOSEAMENTO DE ASPIRINA

TCC apresentado ao curso de Graduação em Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial para a obtenção do grau de bacharel em Química Industrial.

Campina Grande, 5/7/12

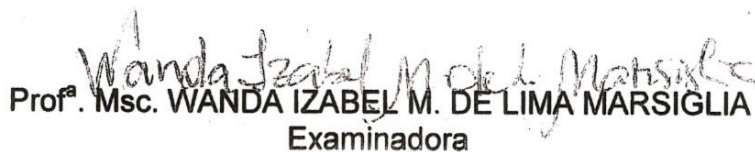
Nota: 9,0 (boa, zero)



Prof. Dr FERNANDO FERNANDES VIEIRA  
Orientador



Prof<sup>a</sup> Msc. MARIA DO SOCORRO P. MARQUES  
Examinadora



Prof<sup>a</sup> Msc. WANDA IZABEL M. DE LIMA MARSIGLIA  
Examinadora

Aos meus pais Dimas da Rocha e minha mãe Marta Maria, pelo intenso apoio e investimento, por acreditar no meu potencial, por ambos serem tão importante na minha vida. DEDICO.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, que toda honra e toda glória sejam dadas a Ele, na pessoa de nosso Senhor Jesus Cristo, meu Salvador.

A toda minha família que, com muito amor, carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida, em especial aos meus amados irmãos, sobrinhos e, em especial, a minha namorada Lucinete.

A todos os professores da Universidade Estadual da Paraíba, que contribuíram decisivamente, para a minha e nossa formação acadêmica, profissional e pessoal.

A meu orientador Prof. Dr. Fernando Fernandes Vieira, por todo o conhecimento passado, pelos intensos momentos de paciência e orientação prestados atenciosamente.

Às professoras Socorro Marques e Wanda por participaremdo meu TCC.

## RESUMO

A aspirina como é conhecida nas farmácias, ou, tecnicamente falando, o ácido acetilsalicílico, é o medicamento mais conhecido e vendido em todo o mundo. Trata-se de uma droga associada com plantas, embora, em sua composição, haja substância sintética. Sua síntese foi totalmente feita com base na estrutura química de uma substância natural isolada do salgueiro branco, a *salix alba*. Neste procedimento laboratorial procedeu-se ao doseamento do ácido acetilsalicílico de vários comprimidos de várias marcas que foram analisadas. Essa análise é relativo à primeira aplicação da química analítica quantitativa – análise volumétrica. Em 1827, o laboratório farmacêutico alemão Bayer conjugou, quimicamente, o ácido salicílico com o acetato, criando o ácido acetilsalicílico (Aspirina), o qual averiguou ser menos tóxico. Tal medicamento foi o primeiro fármaco a ser sintetizado na história da farmácia. Foi a primeira criação da indústria farmacêutica, e também o primeiro fármaco vendido em tabletes. O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo de fármacos anti-inflamatórios não-esteroides, detentor de propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Nesse trabalho foi feito o doseamento do ácido acetilsalicílico, mediante o uso de comprimidos de 100mg e 500mg de várias marcas.

**Palavras-Chaves:** Ácido acetilsalicílico. Doseamento. Comprimido

## LISTA DE SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
AVCs	Acidentes Vascular Cerebral
A <sub>2</sub>	Apolipoproteína A <sub>2</sub>
COX – 2	Ciclo – Oxigenase – 2
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub> , é um mediados lipídico de grande relevância na bioquímica humana que atua sobre um conjunto de receptores acoplados a proteína G.
P450	São heme-proteínas envolvidas nas biotransformações de vários compostos de origem endógena e exógena.
P. A	Puro para análise
S. V	Dose Equivalente



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVO</b> .....	<b>12</b>
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>13</b>
3.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICA DA ASPIRINA .....	15
3.1.1 Propriedades Farmacocinéticas da Aspirina .....	16
3.1.2 Como deve ser usada a Aspirina .....	17
3.1.3 Atuação em nível biológico .....	17
3.1.4 Dosagem .....	18
3.1.5 Efeitos terapêuticos .....	18
3.1.6 O que provoca acidez no estômago .....	20
3.1.7 Prós e contras do ácido acetilsalicílico.....	21
3.1.8 Síntese do ácido acetilsalicílico.....	22
3.1.9 Mecanismo de ação .....	23
3.2 DISTRIBUIÇÃO.....	25
3.3 BIOTRANSFORMAÇÃO .....	26
3.4 EFEITOS ADVERSOS .....	27
3.4.1 Mais frequentes .....	27
3.4.2 Raros.....	28
3.4.3 Resistência ao ácido acetilsalicílico .....	28
3.4.3.1 Interações .....	29
3.5 VIAS DE INTOXICAÇÃO (OVERDOSE) .....	30
3.5.1 De entrada .....	30
3.5.2 Sintomas.....	30
3.5.3 Toxicidade .....	31
3.5.4 Efeito tóxicos.....	31
3.6 FÁRMACO TOXICODINÂMICA .....	32
3.7 FÁRMACO TOXICOCINÉTICA .....	33
3.7.1 Usos clínicos .....	35
3.7.2 Efeitos clinicamente úteis .....	36
3.7.3 Aplicações em estudo .....	36
3.7.4 Ácido acetilsalicílico e câncer gástrico .....	37
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>38</b>
4.1 MATERIAIS.....	38
4.2 REAGENTES.....	38
4.3 PREPARAÇÃO DOS REAGENTES.....	39
4.4 CÁLCULO PARA A PREPARAÇÃO DOS REAGENTES .....	39
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>43</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A análise de medicamento é realizada, rotineiramente, pelos laboratórios da indústria farmacêutica por ser crucial para garantir a qualidade do produto e uma maior segurança aos seus usuários. A adulteração e a falsificação de medicamentos têm crescido, significativamente, com o aumento do consumo e da rentabilidade na área.

Esse problema atinge o mundo todo, e uma das formas de combatê-lo se dá pela detecção dos produtos que não atendam às especificações de qualidade, sejam medicamentos com rótulo falso ou produtos de qualidade inferior.

Quando os componentes presentes no medicamento apresentam diferentes características ácido-base, é possível utilizar esta propriedade para separar os componentes. Em um medicamento, além do princípio ativo, existem vários compostos orgânicos diferentes (os excipientes); por isso, a extração deverá ser feita através da reação-base; Essa técnica, que se baseia na diferença de solubilidade em meio ácido e básico seguida de extração com solvente, é chamada de quimicamente ativa.

A Aspirina, como é conhecida nas farmácias como ácido acetilsalicílico, é o medicamento mais conhecido e vendido em todo o mundo. O ácido acetilsalicílico é uma droga associada com plantas, embora ele seja uma substância sintética, sua síntese, no entanto, foi totalmente feita com base na estrutura química de uma substância natural isolada do Salgueiro branco, a *Salix alba*.

A química analítica é conjunto de técnicas e procedimentos empregados para identificar a composição química de uma substância. Na análise qualitativa, pretende identificar as substâncias de uma amostra; A quantitativa, diante de uma quantidade ou concentração de uma substância determinada, visa a determinar a identidade ou quantidade de um elemento, procedendo-se mediante a preparação de uma amostra (seleção de quantidade e grau de uniformidade do material necessário para a análise), de modo que, em seguida, são separadas, da amostra, os componentes que possam interferir no estudo. O objetivo da separação é obter o componente desejado sob a forma pura, ou parcialmente pura, para que se logre a sua determinação analítica,

posteriormente, é realizada a análise da amostra, com base, geralmente, em uma reação química do componente, que produz uma qualidade facilmente identificável, tais como cor, calor ou insolubilidade.

Neste procedimento laboratorial procedeu-se ao doseamento do ácido acetilsalicílico a partir de vários comprimidos de Aspirina de modo que várias marcas foram analisadas.

## **2 OBJETIVO**

Determinar o teor de ácido acetilsalicílico em Aspirina de 100 mg e 500 mg, de varias marcas.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

No século V a.C. Hipócrates, médico grego e pai da medicina científica, escreveu que o pó da casca do salgueiro ou chorão-ácido, posto contém salicilatose já era mencionado em textos de civilizações antigas do Médio Oriente Suméria, Egito e Assíria. Os nativos americanos usavam-no, também, para dores de cabeça, febre, reumatismo e tremores.

O reverendo Edmund Stone, de Chipping Norton, no condado de Oxford, Reino Unido, redescobriu, em 1763, as propriedades antipiréticas da casca do salgueiro e as descreveu de forma científica. O princípio ativo da casca, a salina ou o ácido salicílico, foi confirmado como um dos componentes da erva (do nome latino do farmacêutico francês Henri Leroux, e Raffaelepiria, químico italiano).

Em 1827, o laboratório farmacêutico alemão Bayer conjugou, quimicamente, o ácido salicílico com o acetato, criando o ácido acetilsalicílico (Aspirina), cujo efeito descobriu-se ser menos tóxico. O ácido acetilsalicílico foi o primeiro fármaco a ser sintetizado na história da farmácia. Foi a primeira criação da indústria farmacêutica, e também o primeiro fármaco vendido em tabletes.

O ácido acetilsalicílico (em latim *acidumacetylsalicylicum*) é um fármaco dos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), utilizado como anti-inflamatório, antipirético, analgésico e também como antiplaquetar. É, em estado puro, um pó cristalino branco integrado por cristais incolores, caracterizado por ser pouco solúvel em água, mas facilmente solúvel em álcool ou éter.

A origem do nome Aspirina: o “A” vem de acetil; “Spir” se refere à *Spiraea ulmaria* (planta que fornece o ácido salicílico). Persistem dúvidas se foi Felix Hoffmann (como afirma a Bayer) ou Arthur Eichengrün (de acordo com vários peritos) quem inventou o método que produziu o ácido acetilsalicílico. A Bayer perdeu a marca registrada Aspirina em muitos países, após a Primeira Guerra Mundial, como reparação de guerra aos países aliados. Aspirina, em alguns países, é ainda nome comercial registrado, propriedade dos laboratórios farmacêuticos da Bayer para o composto ácido acetilsalicílico. No entanto, é igualmente reconhecido como nome genérico do princípio ativo, e é por esse

nome que é habitualmente referida na literatura farmacológica e médica. É o medicamento mais conhecido e consumido em todo mundo. Em 1999 a Aspirina completou 100 anos. John Vane, do Royal College of Surgeons, demonstrou, pela primeira vez, em 1971, o mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico em Londres. Ele viria a receber o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia pela sua descoberta em 1982.

O ácido acetilsalicílico (AAS) é função mista ácido carboxílico, que contém o anel benzênico. A Aspirina foi introduzida, na medicina, no ano de 1899, como anti-reumático e antipirético. É um dos produtos farmacêuticos de mais alta produção atualmente.

Um grande número de fenóis e éteres fenólicos ocorre na natureza. Em certos casos, eles são modificados quimicamente de modo a produzir um material com atividades específicas medicinais desejadas. O orto-hidroxi-benzoico, mais conhecido como ácido salicílico, pode ser obtido das árvores de salgueiro. Embora o ácido salicílico não ocorra livremente na natureza, ele tem uma enorme importância como analgésico. O ácido salicílico também é preparado pelo aquecimento de fenóxido de sódio com dióxido de carbono sob pressão (reação de Kolbe). A acidificação de produto formado solucilato de sódio produzirá o ácido salicílico que, por sua vez, produz o acetilado com anidrido acético, o qual forma a aspirina. Quando o ácido salicílico (ácido o-hidroxi-benzoico) é submetido à acetilação, produz o ácido acetilsalicílico ou Aspirina).

O ácido acetilsalicílico se decompõe, por aquecimento, e não possui um ponto de fusão real perfeitamente definido. Registram-se pontos de decomposição na faixa de 128<sup>o</sup> a 135<sup>o</sup> C, e obtém-se um calor de 129-133<sup>o</sup> C em uma chapa elétrica aquecida. Pode ocorrer um pouco de decomposição, caso o composto seja recristalizado com um solvente de alto ponto de ebulição ou caso o período de ebulição, durante a recristalização, seja indevidamente prolongada.

A Aspirina é um medicamento antipirético e anti-reumático de vasta aplicação no mundo ocidental. É encontrado facilmente em marcas como o Melhoral e a Bayer Aspirina. É um pó branco, cristalino, solúvel em álcool, éter e clorofórmio, pouco solúvel em água e, em doses maciças, tende a atacar a mucosa do estômago.

A aspirina impura seca ao ar pode ser recristalizado também com benzeno ou éter de petróleo (40-60) °C. A função fenol se esterifica por meio de cloretos de ácidos, como o Cloreto de Etanoíla, obtendo-se, também, a aspirina. As propriedades antissépticas do ácido salicílico são utilizadas por profissionais da medicina e em higiene, em geral.

O analgésico de atuação periférico mais utilizado é o ácido acetilsalicílico ou Aspirina. Este composto simples possui um notável espectro de atividade biológica, além de ser um analgésico branco, eficaz, antipirético, anti-inflamatório, anti-reumático e eficaz na prevenção de coágulos arteriais. É interessante notar-se que, quando a Aspirina é tomada em doses normais por uma pessoa em estado psíquico, não há efeito aparente.

Os sais derivados da Aspirina são os seguintes: Salicato de Sódio e Salicilato de Metila. A química Analítica Quantitativa dispõe de uma vasta gama de métodos para dosear componentes de uma amostra. É corriqueiro agrupar-se esses métodos em dois grandes grupos: Os métodos químicos e os métodos instrumentais. Os métodos químicos compreendem a utilização de reações químicas como principal meio de execução do doseamento. Os métodos instrumentais recorrem à aparelhagem específica, cujo funcionamento se baseia, quer em medições elétricas apropriadas, quer na medição de determinadas propriedades ópticas, que estão relacionado com propriedades químicas. A análise volumétrica (titrimétrica) consiste na análise química quantitativa efetuada pela medição do volume de uma solução, cuja concentração é rigorosamente conhecida (solução-padrão), a qual reage com um volume conhecido da solução que contém a espécie química a ser determinada. Esta operação é assim designada por titulação.

Fonte: Wikipédia

### 3.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICA DAASPIRINA

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo de fármacos anti-inflamatórios não-esteroides, com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-

inflamatórias. Seu mecanismo de ação se baseia na inibição irreversível da enzima ciclooxigenase, envolvida na síntese das prostaglandinas. O ácido acetilsalicílico é usado em doses orais de 0,3 a 1g para o alívio da dor e nas infecções febris menores, tais como resfriados e gripes, para redução da temperatura e alívio das dores musculares e das articulações. Também é usado nos distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante. Nessas afeções usam-se, em geral, doses altas, no total de 4 a 8g diariamente, em doses divididas. O ácido acetilsalicílico também inibe a agregação plaquetária ao bloquear a síntese do tromboxano A<sub>2</sub> nas plaqueta;por essa razão, é usado em várias indicações relativas ao sistema vascular, geralmente em doses diárias de 75 a 300 mg.

Fonte: Wikipédia

### **3.1.1 Propriedades Farmacocinéticas da Aspirina**

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 0,3 a 2 horas.

Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico se ligam amplamente às proteínas plasmáticas e são, rapidamente, distribuídos a todas as partes do organismo.

O ácido salicílico é eliminado, principalmente, por metabolismo hepático, de modo que os metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeosalicilfenólico, o glicuronídeosalicilacílico, o ácido gentísico e o ácido gentisúrico.

A cinética da eliminação do ácido salicílico depende da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas; desse modo, a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas, chegando até cerca de 15 horas mediante a administração de doses altas, de



modo que o ácido salicílico e seus metabólitos são excretados, principalmente, pela via renal.

### **3.1.2 Como deve ser usada a Aspirina**

A Aspirina é usada, frequentemente, sem prescrição. Se o seu médico prescrever a Aspirina, receberá conselhos acerca da posologia; leia atentamente o folheto informativo e peça ao seu médico ou farmacêutico que lhe explique qualquer questão que não tenha percebido, não deve partir, esmagar, mastigar nem abrir as cápsulas, se Aspirina habitual causar um gosto amargo ou uma sensação de queimadura na garganta, o seu médico ou farmacêutico podem aconselhar Aspirina revestida, a Aspirina deve ser tomada com bastante água ou leite e, de preferência, depois das refeições para evitar os problemas estomacais, os comprimidos mastigáveis da Aspirina podem ser mastigados, esmagados, dissolvidos num líquido, ou engolidos, beba bastante água, leite ou suco de fruta imediatamente depois de tomar estes comprimidos, os adultos não devem tomar a Aspirina mais de 10 dias, (cinco dias para crianças) sem consultar o médico, a Aspirina não deve ser administrada a adultos ou crianças para o tratamento de febre elevada, febre durante três dias, ou febre recorrente, a menos que seja sob a supervisão de um médico, não administre mais de cinco doses a uma criança num período de 24 horas a menos que seja recomendado pelo médico.

### **3.1.3 Atuação em nível biológico**

A Aspirina interfere na síntese da prostaglandina (o hormônio responsável pela dor e pela inflamação) por inibir a enzima ciclooxigenase, os efeitos antipiréticos resultam da inibição da síntese da prostaglandina no hipotálamo. A Aspirina também aumenta a vasodilatação e o suor. A inibição da ciclooxigenase também resulta numa diminuição da agregação de plaquetas

no sangue, prolongando o sangramento. A dor é a parte mais importante do sistema de alarme de nosso corpo, o qual visa a chamara nossa atenção para qualquer distúrbio de saúde ou ferimento. Distribuído ao longo de nosso corpo, estão milhares de minúsculos terminais nervosos que são sensíveis a estímulos mecânicos, elétricos, térmicos e químicos, de modo que a substância química que é capaz de estimular esses terminais é a prostaglandina, cuja biossíntese é inibida pela Aspirina.

### **3.1.4 Dosagem**

Segundo a Bula:

Adultos: recomenda-se um a dois comprimidos, não se deve tomar mais de oito comprimidos por dia, deve haver um intervalo de 4 a 8 horas.

Crianças a partir de 12 anos: apenas um comprimido, não se deve administrar mais de três comprimidos por dia, deve haver um intervalo de 4 a 8 horas. Não usar em crianças e adolescentes com doenças febris, a não ser por recomendações médicas. Os comprimidos de Aspirina de 500 mg devem ser dissolvidos em água e tomados, se possível, após a ingestão de alimentos. Recomenda-se beber, seguidamente, cerca de meio copo de líquido. O efeito só é considerado tóxico se a dosagem for superior a 400 mg/ml de sangue.

### **3.1.5 Efeitos terapêuticos**

A Aspirina é um fármaco cujo princípio ativo é o ácido acetilsalicílico, como excipiente pode ter amido e celulose, o ácido acetilsalicílico é um analgésico, anti-inflamatório, antipirético e inibidor da agregação plaquetária, por exemplo, alivia as dores provocadas nas articulações de um doente que tem artrite, exercem efeitos benéficos sobre o reumatismo, cefaleias e nevalgites; a Aspirina é, hoje, indicada para muitas doenças, algumas delas muito graves. Veja alguns exemplos:

Combater mais eficaz à dor:

A sua ação analgésica é bem conhecida por todos nós. Mas, além das tradicionais dores de dentes e de cabeça, este medicamento alivia a artrite reumatoide, a febre reumática e a artrose.

Tratamento de enxaqueca aguda:

A revista científica *Headache* publicou, recentemente, um estudo que demonstra a ação benéfica da Aspirina no tratamento da enxaqueca aguda, uma doença que afeta 10% da população dos países ocidentais. Mas, quando combinada com a metoclopramida, a ação parece se intensificar. Além disso, tudo indica que esta é uma terapia bem tolerada pela maioria dos doentes.

Redução da lesão neural secundária:

A Aspirina parece ter, de acordo com estudos recentes, um efeito neural protetor sobre células do cérebro, reduzindo a lesão neural secundária, associada à falta de oxigênio nas células. Estes estudos indicam, ainda, que este fármaco é capaz de proteger, da morte celular, 83% das células.

Redução do risco de um primeiro enfarte do miocárdio:

A ingestão de uma Aspirina de 325 mg em dias alternados, reduz em cerca de 56% a probabilidade de se sofrer um enfarte em pessoas que se encontra em risco. Esta é a conclusão de um estudo americano, o maior realizado até hoje que também apresenta provas de eficácia deste fármaco no tratamento de infecções coronárias.

Redução do risco de Asma:

A Aspirina é um analgésico que previne doenças cardiovasculares e que também ajuda a reduzir o risco de desenvolver asma, revelou um estudo feito pela revista *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Os resultados divulgados sugerem que a Aspirina pode reduzir o desenvolvimento de asma em adultos. Mas, segundo especialistas, isto não significa que o analgésico melhore os sintomas de pacientes que já têm a doença. A asma é uma doença inflamatória crônica que produz problemas pulmonares de obstrução.

Prevenção de complicações durante gravidez:

Um estudo, levado a cabo pela Unidade de Ginecologias da Universidade de Viena, permitiu chegar à conclusão de que as mulheres que tomam, preventivamente, ácido acetilsalicílico, devido a uma gravidez de risco, têm menos possibilidades de sofrer complicações. A Aspirina parece, assim,

reduzir, em 65%, a mortalidade neonatal, principalmente se a mãe iniciar o tratamento antes da 17<sup>a</sup> semana de gestão.

Eficácia contra certos tipos de câncer:

Estudos parecem indicar que o princípio ativo da Aspirina (o ácido acetilsalicílico) reduz o risco de desenvolver alguns tipos de câncer, nomeadamente do cólon e do reto. O que este ácido reduz o estrago genético, evitando que as células se tornem cancerosas.

Fonte: Wikipédia

### 3.1.6 O que provoca a acidez no estômago

Quando falamos em corrosão da parede estomacal, referimo-nos, na verdade, à entrada de íons  $H^+$  na parede estomacal. Como o ácido acetilsalicílico é um ácido fraco, quando em meio fortemente ácido (como dentro do estômago, pH compreendido em 1,6 e 1,8), a sua base conjugada, o íonacetilsalicilato reage com o  $H^+$ , e forma a molécula neutra de AAS, a qual atravessa a parede celular do estômago. Nessa nova região, a concentração de  $H^+$  é menor que no estômago (meio mais básico), então, o AAS se ioniza, aumentando a concentração de  $H^+$  no interior da membrana, provocando assim, sangramentos, ulcerações e irritações gástricas. O fato é que a absorção terapêutica da aspirina, ou melhor, do ácido acetilsalicílico, é realizada no intestino, ou seja, só quando o AAS estiver no intestino é que a ação analgésica e anti-inflamatória terá efeito. A absorção realizada no estômago não tem grandes efeitos deste tipo. “Como a concentração de íon  $H^+$  no estômago é elevada, este ácido se mantém-se majoritariamente na forma não ionizada. O ácido acetilsalicílico é uma molécula relativamente pouco polar e, como tal, tem a capacidade de penetrar nas membranas que são também constituídas por moléculas não polares. Contudo, dentro da membrana há muitas pequenas bolsas de água. Quando uma molécula de ácido acetilsalicílico entra numa dessas bolsas, ioniza-se em  $H^+$  e íonacetilsalicilato. Estas espécies iônicas ficam presas nas regiões interiores da membrana. A

acumulação gradual de íons resultantes deste processo enfraquece a estrutura da membrana e, eventualmente, pode provocar a perda de sangue. Cada comprimido de ácido acetilsalicílico, quando ingerido, causa perda de cerca de 2ml de sangue, quantidade que é geralmente considerada inofensiva. Contudo, a ação da aspirina pode dar origem a hemorragias sérias em algumas pessoas. É interessante notar que a presença de álcool torna o ácido acetilsalicílico ainda mais solúvel na membrana aumentando as hipóteses de hemorragia. (CHANG, 1994, p.692).

Fonte: Wikipédia

### 3.1.7 Prós e contras do ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico é uma substância que traz importantes benefícios para a saúde. Em pequenas doses – geralmente um comprimido por dia – pode ajudar a prevenir ataques cardíacos. Doses normais de dois ou mais comprimidos reduzem a dor e a febre. Na maior parte das situações o ácido acetilsalicílico é tido como completamente segura, contudo, apresenta alguns efeitos colaterais. Pode provocar perturbações gástricas, induzir úlceras e provocar a perda de equilíbrio e ligeira perda de audição. Vários estudos sugeriram uma associação – não uma relação causa efeito, mas uma possível ligação – entre o ácido acetilsalicílico e o síndrome de Reye. Esta doença rara, mas por vezes fatal, pode afetar crianças e adolescentes em convalescença da gripe ou da varicela... (ChemCom, 1993).

Atualmente está comprovado que a aspirina é eficaz e tem uma tolerância conhecida. Além disso, há fórmulas tamponadas, concebidas para proteger, ainda mais, os estômagos sensíveis.

1. Os acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos são mais frequentes quando o paciente está recebendo aspirina.

2. As evidências sugerem que a aspirina não previne acidentes vasculares cerebrais ou cardíacos em pacientes que não estejam acometidos de doenças vasculares. Alguns estudos sugerem que isso não seja verdade.

3. Nenhum medicamento está isento de riscos. O uso de aspirina pode provocar problemas sérios de saúde.

4. Pela alteração na formação de plaquetas, a aspirina dificulta a formação de coágulos. Esse fato pode provocar hemorragias, desde leves até

severas. Por esse mecanismo a formação de um trombo vascular pode ser evitada, mas, em seu lugar, pode ocorrer um sangramento que pode provocar um acidente vascular de maior gravidade.

Fonte: Wikipédia

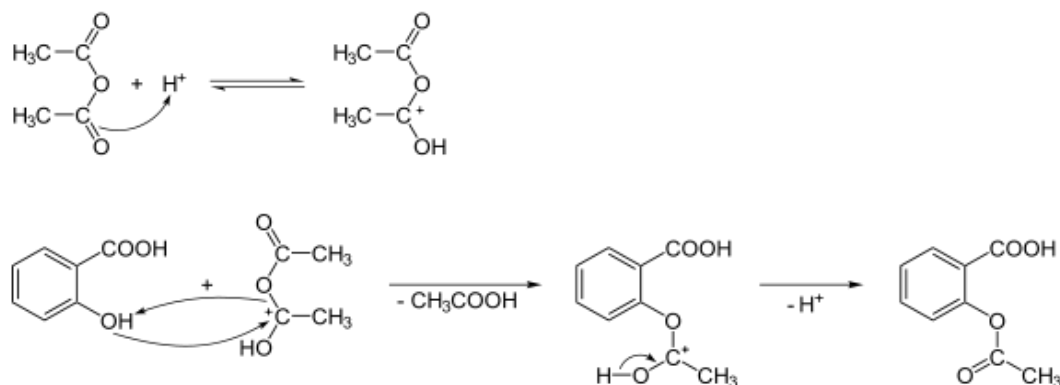
### 3.1.8 Síntese do ácido acetilsalicílico

O processo de síntese consiste em tratar o ácido salicílico com anidrido acético, em presença de um pouco de ácido sulfúrico, que atua como catalisador. Técnicas como filtração a vácuo e recristalização podem ser empregadas, conforme a figura 1.

No procedimento em escala laboratorial, percola-se, num *erlenmeyer* de 125 mL, 2,5 g de ácido salicílico, 6 mL de anidrido acético e algumas gotas de ácido sulfúrico concentrado. Agita-se e aquece-se a mistura em banho-maria durante 10 minutos. Resfria-se e adiciona-se 10 a 15 mL de água destilada gelada para decompor o excesso de anidrido acético. Resfria-se até que a cristalização esteja completa. Filtra-se em funil de Büchner lavando com pequena quantidade de água destilada gelada.

Purifica-se o ácido acetilsalicílico por recristalização. Dissolve-se o produto em 10 mL de etanol num béquer de 100 mL e aquece-se em banho-maria. Adiciona-se 25 mL de água aquecida. Se houver precipitação, dissolve-se por aquecimento sob-refluxo, banho-maria. Cobre-se o recipiente e deixa-se em repouso para resfriar. Separam-se os cristais obtidos por filtração. Secam-se e pesam-se os cristais. Depois se determina o ponto de fusão do ácido acetilsalicílico e compara-se ao valor tabelado.

Figura 1: Síntese do ácido acetilsalicílico



### 3.1.9 Mecanismo de ação

Estrutura da COX-2 inativada pelo ácido acetilsalicílico.

O ácido acetilsalicílico é, como todos os AINEs, um inibidor inespecífico da enzima ciclooxygenase (COX). Ela acetila irreversivelmente essa enzima. As COX são enzimas fulcrais da cascata do ácido araquidônico, pela qual esse ácido araquidônico, um lipídio presente nas membranas das células, é transformado em mediadores prostanoídes. Há dois tipos, a COX-1, presente em quase todos os tecidos; e a COX-2 induzida localmente por citocinas produzidas por leucócitos em resposta a danos ou invasão microbiana. A COX-2 tem papel importante na geração da inflamação. Ela produz os mediadores prostanoídes pró-inflamatórios, como algumas prostaglandinas e leucotrienos. A inibição dessas enzimas, pelo ácido acetilsalicílico, constitui o mecanismo principal dos seus efeitos. A inibição da COX-1 é a responsável por muitos efeitos indesejados.

A redução da febre ou o efeito antipirético é causada pela inibição da formação de prostaglandina E<sub>2</sub> pelas COX. Essa prostaglandina é um mediador importante para a ativação do centro nervoso (no hipotálamo), regulador da temperatura corporal. Altos níveis de prostaglandina E<sub>2</sub>, em estados inflamatórios (como infecções) elevam a temperatura. Além disso, a inibição da resposta inflamatória diminui a quantidade de citocinas produzidas pelos leucócitos, algumas das quais, como a IL-1, atuam no centro nervoso da

temperatura, produzindo febre. A ação central pode envolver a inibição da síntese de prostaglandinas no hipotálamo; contudo, há alguma evidência de que as febres causadas por pirogênios endógenos que não agem através do mecanismo das prostaglandinas, podem, também, responder à terapia com salicilatos.

O efeito analgésico é devido à inibição da produção local de prostaglandinas quando da inflamação. Essas prostaglandinas, se forem produzidas, sensibilizarão as terminações nervosas locais da dor, que serão iniciadas por outros mediadores inflamatórios como a bradicinina. O paracetamol atua de modo semelhante ao ácido acetilsalicílico na condição de analgésico periférico, e é preferível para essa função, se outros efeitos não são desejados. O paracetamol não é anti-inflamatório, nem antiplaquetar.

Os efeitos anti-inflamatórios também são largamente dependentes da inibição da produção de prostanoídes, já que esses mediadores são importantes em quase todos os fenômenos associados à inflamação, como vasodilatação, dor e atração de mais leucócitos ao local. Além disso, os salicilatos são eficazes em neutralizar os radicais livres, moléculas produzidas na inflamação e altamente nocivas para os tecidos.

As plaquetas sanguíneas são ativadas e se agregam em resposta à liberação de tromboxano A<sub>2</sub>, presente em seus grânulos. O ácido acetilsalicílico é particularmente eficaz em inibir a produção de tromboxano A<sub>2</sub>, resultando na diminuição da tendência de agregação plaquetar. Esse é o primeiro passo na formação de trombos arteriais; logo, o ácido acetilsalicílico diminui esses eventos. O efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico está relacionado com a capacidade de o composto agir como um dador de acetil à membrana da plaqueta. O ácido acetilsalicílico afeta a função das plaquetas inibindo a COX e impede, desse modo, a formação do tromboxano A<sub>2</sub> (agente agregante). Essa ação é irreversível, e os efeitos persistem durante a vida das plaquetas expostas. O ácido acetilsalicílico pode, também, inibir a formação de prostaciclina (prostaglandina I<sub>2</sub>), que são inibidores da agregação plaquetária nos vasos sanguíneos; essa ação, no entanto, é reversível. Essas ações podem ser dose-dependentes; contudo, há evidências de que doses inferiores a 100 mg por dia podem não inibir a síntese de prostaciclina. O efeito antirreumático é semelhante ao mecanismo



analgésico e anti-inflamatório; os efeitos terapêuticos não se devem à estimulação do eixo pituitária-adrenal. O principal efeito adverso do ácido acetilsalicílico se deve à inibição da COX-1 no estômago. Os prostanoídes são importantes mediadores na proteção da mucosa contra o ácido e enzimas presentes no suco gástrico. Eles aumentam a produção de muco.

Fonte: Wikipédia

### 3.2 DISTRIBUIÇÃO

Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico se liga, amplamente, às proteínas plasmáticas, e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O salicilato é distribuído para a maioria dos tecidos do corpo e para quase todos os líquidos transcelulares, e atravessa, facilmente, a barreira placentária. O volume de distribuição das doses habituais de ácido acetilsalicílico em indivíduos normais é de, em média, cerca de 170 mL/kg de peso corporal. O ácido acetilsalicílico é, basicamente, absorvido como tal, mas parte dele atinge a circulação sistêmica sob a forma de ácido salicílico em virtude da hidrólise pelas esterases da mucosa gastrointestinal e do fígado. Nas concentrações encontradas na prática clínica, 80-90% dos salicilatos ligam-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. A ligação dos salicilatos à albumina vai diminuindo à medida que a concentração de salicilato plasmático aumenta, com a redução da concentração de albumina no plasma ou disfunção renal, e durante a gravidez. No leite materno, a concentração máxima de salicilato de 173-483mg/mL foi medida de 5-8h após a ingestão materna de uma dose única de 650 mg.

Fonte: Wikipédia

### 3.3 BIOTRANSFORMAÇÃO

Os salicilatos são normalmente hidrolisados a salicilato no trato gastrointestinal, no fígado e no sangue e, posteriormente, metabolizados no fígado.

O ácido acetilsalicílico sofre metabolização por esterases da mucosa digestiva que o hidrolizam o ácido salicílico e por estearases hepáticas que dão origem a vários metabólitos inativos

**Metabolismo digestivo e plasmático:** rápida desacetilação que dá origem ao ácido acético + ácido salicílico.

**Metabolismo hepático:**

Reações de fase I: oxidação pelo P-450 originando ácidos hidroxibenzoicos.

Reações de fase II: conjugação com glicina originando o ácido salicilúrico e conjugação com ácido glucurónico, originando o salicilacil-glucurónico e o salicilfenil-glucurónico.

O tempo de semi-vida do ácido acetilsalicílico é de 15 a 20 minutos, sendo rapidamente hidrolisado a ácido salicílico. No leite materno (como salicilato) o tempo de semi-vida é de, aproximadamente, 3,8-12,5h (média de 7,1h) após uma dose única de 650mg de ácido acetilsalicílico. A molécula de ácido salicílico, dependendo da dose e pH urinário, é de 20h ou mais com doses muito elevadas, com doses repetidas usadas como anti-reumáticas, pode variar de 5-18h.

**Eliminação:**

A cinética da eliminação do ácido salicílico depende da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. É uma cinética de 1.<sup>a</sup> ordem.

Quando estão presentes, no organismo, doses terapêuticas, o ácido salicílico é metabolizado no fígado e eliminado entre 2h a 3h. A eliminação é essencialmente renal (90%), principalmente como ácido salicílico livre e metabólitos conjugados:

75% na forma de ácido salicilúrico;

15% na forma de glucurónicos;

10% na forma de ácido salicílico.

A excreção de salicilato livre é extremamente variável e depende da dose e do pH urinário. Na urina alcalina, mais de 30% do fármaco ingerido pode ser eliminado como salicilato livre, ao passo em que, na urina ácida, essa porcentagem pode ser de apenas 2%.

### **Administração:**

Via oral, comprimidos a cada 4,6 ou 8 horas. Algumas formas mais caras são encapsuladas para prevenir efeitos adversos sobre a mucosa do estômago.

Dosagens que são comumente utilizadas:

50 a 325 mg via oral para a prevenção de trombose e doenças cardíacas (dose diária);

500 mg via oral para tratamento da dor (a cada 4 horas);

1000 mg via oral para tratamento da dor e da inflamação (a cada 4,6 ou 8 horas).

É erradamente absorvida e parcialmente hidrolizada no corpo humano em salicilato (funções semelhantes) e acetato. A sua ação máxima ocorre 1-2 horas após a administração.

Fonte: Wikipédia

## **3.4 EFEITOS ADVERSOS**

### **3.4.1 Mais frequentes**

A resistência ao ácido acetilsalicílico é a incapacidade de o ácido acetilsalicílico reduzir a dor abdominal com cólicas;

Irritação gastrointestinal;

Dor precordial;

Condições hipersecretórias

Náuseas e vômitos

### 3.4.2 Raros

Reações alérgicas, incluindo dermatite;

Anemia por sangramento gastrointestinal crônico ou hemólise por deficiência, de G6PD ou de piruvato quinase;

Angioedema;

Anorexia;

Broncoespasmo;

Hepatite tóxica;

Hemorragia gastrointestinal por gastropatia medicamentosa ou úlceras gastrointestinais;

Trombocitopenia;

Síndrome de Reye, uma doença rara, porém é rapidamente progressiva, caracterizada por esteatose microvesicular e encefalopatia metabólica. Pode ocorrer em crianças de qualquer idade com quadro viral (geralmente influenza ou varicela) associada ao uso de ácido acetilsalicílico. Por esse motivo, está contraindicada em crianças com quadro viral ou febre.

Fonte: Wikipédia

### 3.4.3 Resistência ao ácido acetilsalicílico

Ação plaquetária do tromboxano A<sub>2</sub> e, desse modo, a ativação e a agregação das plaquetas. Os graus crescentes de resistência ao ácido acetilsalicílico podem correlacionar-se, independentemente, com o aumento do risco de eventos cardiovasculares. A resistência ao ácido acetilsalicílico pode ser detectada por testes laboratoriais de produção do tromboxano A<sub>2</sub> das plaquetas ou da função das plaquetas, que dependem da produção plaquetária do tromboxano. As potenciais causas da resistência ao ácido acetilsalicílico incluem: dose inadequada; interações medicamentosas; polimorfismos genéticos da COX-1 e de outros genes envolvidos na biossíntese do

tromboxano; feedback positivos de fontes não plaquetárias de biossíntese do tromboxano; e aumento do turnover das plaquetas. A resistência ao ácido acetilsalicílico pode ser superada tratando a causa ou as causas, e ser reduzida minimizando a produção e a atividade do tromboxano, ou ainda bloqueando outras vias de ativação das plaquetas.

Fonte: Wikipédia

### 3.4.3.1 Interações

O ácido acetilsalicílico pode interagir com outras drogas. Alguns exemplos:

Parecetamol;

Álcool;

AINEs;

Anticonvulsivantes fenitoínas e ácido valproico;

Agentes antidiabéticos (insulinas, sulfonilureias);

Antieméticos, incluindo anti-histamínicos;

Corticosteroides ou Corticotropina (ACTH), uso terapêutico crônico (drugs, lara);

Zidovudina;

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA);

Furosemida;

Metotrexato;

Medicamentos ototóxicos;

Probenecida ou Sulfinpirazona;

Niacina;

Vitamina K.

Deve também ser considerada a possibilidade de efeitos aditivos ou múltiplos que conduzem a danos na formação de coágulos sanguíneos e/ou que o risco aumentado de sangramento podem ocorrer se um salicilato, especialmente ácido acetilsalicílico, for usado simultaneamente com qualquer

medicamento que possua um potencial significativo para causar hipoprotrombinemia, trombocitopenia, ulceração ou hemorragia gastrointestinal.

Fonte: Wikipédia

### 3.5 VIAS DE INTOXICAÇÃO (OVERDOSE)

#### 3.5.1 De entrada

Oral;

A ingestão de comprimidos de ácido acetilsalicílico é a causa mais frequente de envenenamento com salicilatos. Nos neonatos e nas crianças, outras causas menos comuns incluem a aplicação de gel nos dentes, transferência placentária e amamentação.

Inalação;

Concentração atmosférica máxima permitida de 5 mg/m<sup>3</sup>.

Cutânea;

Parenteral;

Outras (administração retal);

A exposição ocupacional pode ocorrer por contato dérmico ou inalação nos lugares onde o ácido acetilsalicílico é produzido ou usado.

#### 3.5.2 Sintomas

Em adultos:

Salicismo caracterizado por: zumbido (silvo na audição) e outros distúrbios auditivos, vômitos e vertigens. Revertível se a dose for reduzida.

Hiperpneia: respiração acelerada.

Acidose: o ácido acetilsalicílico é um ácido, de modo que altas doses podem causar alcalose seguida por acidose metabólica, com respiração muito rápida, além de confusão mental.

Raramente: cardiotoxicidade e intolerância à glicose (diabetes tipo 2), hepatite, sangramento, eritemas, reações alérgicas potencialmente graves.

### 3.5.3 Toxicidade

Toxicidade suave a moderada \_\_\_\_\_ 150-300 mg/kg

Toxicidade severa \_\_\_\_\_ 300-500 mg/kg

Potencialmente letal \_\_\_\_\_ >500 mg/kg

Em crianças:

Numa criança, a ingestão de 240 mg/kg causará envenenamento moderado a severo, mas as mortes raramente ocorrem quando menos de 480 mg/kg foram tomados. O envenenamento com salicilatos em crianças pequenas (<4 anos) é frequentemente mais sério do que em crianças, uma vez que estas desenvolvem preferencialmente uma acidose metabólica.

### 3.5.4 Efeito tóxicos

Os efeitos tóxicos dos salicilatos são complexos. Os efeitos seguintes parecem ser os efeitos preliminares principais em overdose por salicilatos:

Estimulação do centro respiratório;

Inibição do ciclo do ácido cítrico (metabolismo dos hidratos de carbono);

Desacoplamento da fosforilação oxidativa.

Alcalose respiratória, acidose metabólica, perda de água e eletrólitos ocorrem como as consequências secundárias principais da intoxicação com salicilatos. A toxicidade do sistema nervoso central (zumbido no ouvido incluindo perda de audição, convulsões e coma), a hipoprotrombinemia e o

edema pulmonar não-cardiogénico podem também ocorrer, embora o mecanismo permaneça incerto.

**Órgãos alvo:** todos os tecidos (cujo metabolismo celular é afetado), principalmente o fígado, rins, pulmões e o VIII nervo craniano.

Fonte : Wikipédia

### 3.6 FÁRMACO TOXICODINÂMICA

Náuseas e vômitos ocorrem em consequência da estimulação dos receptores da mucosa pela irritação gástrica, e da estimulação dos receptores acessíveis a partir do líquido cerebrospinal, provavelmente no quimiorreceptor da medula.

Hiperventilação marcada ocorre como consequência do estímulo direto do centro respiratório.

A estimulação indireta da respiração é causada pela produção aumentada de CO<sub>2</sub> em consequência do desacoplar da fosforilação oxidativa induzida pelos salicilatos. A alcalose respiratória é consequência da estimulação direta e indireta do centro respiratório. Numa tentativa de compensação, o bicarbonato, acompanhado pelo sódio, potássio e água, é excretado na urina. O que vai resultar numa desidratação e hipocalcémia, mas, mais importante, a perda do bicarbonato diminui a capacidade tampão do corpo e permite o desenvolvimento de uma acidose metabólica.

O efeito pirético de doses tóxicas de ácido acetilsalicílico é um resultado direto do desacoplar da fosforilação oxidativa, e a sudação que acontece posteriormente contribui ainda mais para a desidratação.

Doses elevadas de salicilatos têm efeitos tóxicos adicionais no SNC, consistindo numa estimulação (incluindo convulsões) seguida de depressão, confusão, vertigem, tremor nas mãos (sinal precoce de encefalopatia hepática), delírio, psicose, adormecimento e coma.

Doses muito elevadas de salicilatos têm um efeito depressor na medula e podem causar paralisia respiratória central, bem como colapso circulatório repentino subsequente à depressão vasomotora.



A perda da capacidade tampão, e os efeitos do ácido acetilsalicílico no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas conduzem ao desenvolvimento de uma acidose metabólica, ou mais geralmente, a um distúrbio do equilíbrio ácido-base. A inibição competitiva de desidrogenases dependentes de NAD<sup>+</sup> no ciclo do ácido cítrico conduzirá à acumulação de intermediários ácidos.

O ácido acetilsalicílico aumenta a entrada e a oxidação de ácidos gordos nas células do fígado, conduzindo a um aumento da cetogénese, e inibirá também a incorporação dos a.a. em proteínas causando aminoacidémia. Numa situação de acidose, a entrada do ião salicilato nas células é promovida, e os efeitos metabólicos são exacerbados.

Hipo e hiperglicemia podem ambas ocorrer no envenenamento com ácido acetilsalicílico, a hipoglicemia é mais provavelmente devida à demanda aumentada de oxidação da glucose nos tecidos devido ao desacoplar da fosforilação oxidativa.

Neuroglicopenia pode ocorrer na presença de açúcar sanguíneo em concentrações normais.

Se as reservas hepáticas de glicogénio forem adequadas, a produção de catecolaminas estimula a glicogenólise que conduz à hiperglicemia que pode persistir por diversos dias, concentrações aumentadas de corticosteroides plasmáticos aumentam provavelmente este efeito.

A intoxicação é frequentemente acompanhada por hipoprotrombinemia devido a uma ação comparável à da varfarina no ciclo da vitamina K1-epóxido, embora isto raramente cause problemas clínicos.

### 3.7 FÁRMACO TOXICOCINÉTICA

#### Absorção

O ácido acetilsalicílico é pouco solúvel no estômago (meio ácido) e os precipitados pode formar blocos, retardando desse modo a absorção por 8-24h. Apesar do pH mais elevado do intestino delgado, a maior área de superfície permite a absorção do salicilato, e esta ocorre rapidamente em doses

terapêuticas. Entretanto, a absorção após uma overdose ocorre geralmente mais lentamente, e as concentrações sanguíneas podem continuar elevadas até 24h após a ingestão. A absorção será ainda mais atrasada se for ingerida uma preparação entérica revestida.

#### Distribuição

Aproximadamente 50-80% do salicilato no sangue se encontra ligado a proteínas, ao passo em que, o restante, se mantém ativo, no estado ionizado, a ligação às proteínas é dose dependente. A saturação de locais de ligação conduz a um aumento do salicilato livre e a uma toxicidade aumentada. O volume de distribuição é 0,1-0,2 L/kg. A acidose aumenta o volume de distribuição pelo aumento da penetração nos tecidos.

#### Tempo de semi-vida biológico

O ácido acetilsalicílico é hidrolisado no estômago e no sangue a ácido salicílico e a ácido acético, o tempo de semi-vida biológico é conseqüentemente apenas 20 minutos. O tempo de semi-vida do salicilato plasmático em doses terapêuticas é 2-4, 5h, mas em situação de overdose aumenta para 18-36h.

#### Metabolismo

Em pequenas doses, aproximadamente 80% do ácido salicílico é metabolizado no fígado. A conjugação com glicina forma o ácido salicílico, e a conjugação com ácido glucurônico forma salicilacil-glucurônicos e salicilfenil-glucurônicos. Mas essas vias metabólicas têm uma capacidade limitada. Quantidade pequenas de ácido salicílico são também hidroxiladas a ácidos gentísico. Com grandes doses de salicilatos, passamos de uma cinética de 1.<sup>a</sup> ordem (onde a eliminação é proporcional à concentração plasmáticas) para uma cinética de ordem zero.

Os salicilatos são excretados principalmente pelos rins na forma de ácido salicílico (75%), ácido salicílico livre (10%), salicilfenil-glucurônicos (5%), e ácido gentísico (<1%). Quando são ingeridas doses pequenas (<250 mg no adulto), todas as vias prosseguem pela cinética de primeira ordem, com um tempo de semi-vida de eliminação de, aproximadamente, 2-3h. Quando são ingeridas doses mais elevadas de salicilatos (>4g), o tempo de semi-vidase prolonga (15-30h) porque as vias de biotransformação relativas aos ácidos

salicilúrico e salicilacil-glucurónicos se encontram saturadas. A excreção renal do ácido salicílico se torna mais importante à medida em que as vias metabólicas ficam saturadas, porque esta é extremamente sensível às mudanças de pH urinário acima de 6. A alcalinização urinária explora esse aspecto particular da eliminação do ácido salicílico.

### **3.7.1 Usos clínicos**

O ácido acetilsalicílico não deve ser usado em crianças (menores de 18 anos) devido ao pequeno risco de síndrome de Reye, uma doença muitas vezes fatal com danos cerebrais. No adulto, raramente provoca danos permanentes.

Enquanto protótipo dos AINEs o ácido acetilsalicílico tem três aplicações básicas:

1. A principal indicação do ácido acetilsalicílico é no combate às dores, incluindo enxaquecas (dores de cabeça). O paracetamol é mais eficaz enquanto analgésico.

2. É um eficaz anti-inflamatório, no entanto, os seus efeitos adversos, a longo prazo, levaram à sua substituição pelo ibuprofeno (outro AINE) para controle da inflamação crônica.

3. É um antipirético, (diminui a febre).

Em todas essas aplicações, se a doença é crônica e não aguda, é geralmente preferível utilizar outros anti-inflamatórios não esteroides com menos efeitos secundários em longo prazo. Devido a esse fato e como é de baixo custo e de venda livre, o ácido acetilsalicílico é principalmente usado para condições pouco graves que requerem os três efeitos simultaneamente, como as constipações, os resfriados e outras infeções virais de pouca consequência.

### 3.7.2 Efeitos clinicamente úteis

Diminui a febre, mas não tem efeito na temperatura normal.

Diminui a dor inflamatória de intensidade baixa a moderada, mas é pouco eficaz na dor forte.

É um excelente inidor da agregação das plaquetas, o primeiro passo na formação dos trombos arteriais. Combate a formação de trombos nas artérias e previne trombose, se arteriais, frequentes causas de infarto do miocárdio e AVCs.

Há estudos epidemiológicos segundo os quais, em longo prazo, o consumo deste medicamento diminui a prevalência de cancro do cólon.

### 3.7.3 Aplicações em estudo

Investigação na área do cancro.

Estudos epidemiológicos sugerem que o ácido acetilsalicílico pode ter um efeito protetor no desenvolvimento de certos tumores como: cancro da próstata, do cólon, colo-retal e da mama.

A investigação tem sugerido que a inibição da síntese das prostaglandinas pode prevenir o aparecimento de cancro da mama. A reação final da síntese de estrogênios depende de uma enzima do citocromo P450, que é estimulada pela PGE2. Então, a inibição da produção de prostaglandinas vai diminuir, conseqüentemente, a produção de estrogênios. Dada a importância dos estrênios no desenvolvimento do cancro da mama, os AINEs podem ter um papel protetor no desenvolvimento do cancro da mama. Chegou-se à conclusão de que o ácido acetilsalicílico estava associado a uma redução do cranco da mama em pacientes com tumores relacionados com um excesso de hormonas. Estes resultados são mais evidentes para mulheres que tomavam sete ou mais comprimidos de ácido acetilsalicílico por semanas.

### **3.7.4 Ácido acetilsalicílico e câncer gástrico**

Devido à relação entre inflamação crônica da mucosa do estômago (gastrite) e câncer, postulou-se que o ácido acetilsalicílico, por causar dano crônico à mucosa no seu uso prolongado, poderia causar câncer. No entanto, o mecanismo da lesão (fisiopatogenia) do ácido acetilsalicílico é distinto da gastrite, não ocorrendo por inflamação. De fato, não só o ácido acetilsalicílico não aumenta o risco de câncer gástrico, como, pela sua atividade anti-inflamatória, tende a reduzir esse risco.

Pesquisas publicadas em 2009 pelo *British Journal of Cancer*, realizadas com mais de 300 mil pessoas que tomaram, ao menos, comprimidos de ácido acetilsalicílico nos últimos doze meses da pesquisa, têm 36% menos chance de desenvolver câncer de estômago.

## 4 METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida no laboratório de química analítica aplicada no Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual da Paraíba, visando-se a determinar o teor de ácido acetilsalicílico em Aspirina de 100 mg e 500 mg, mediante de uso de varias marcas.

### 4.1 Materiais

Para esse trabalho laboratorial, foi necessária a utilização dos seguintes materiais:

Balão volumétrico de 1000 mL

Balão volumétrico de 1000 mL

Bureta de 50 mL

Pipetas conta-gotas

Erlenmeyer 250 mL

Pipeta volumétrica de 20 mL

Balança analítica

### 4.2 Reagentes

NaOH 0,1N

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,1N

Fenolftaleína

Água destilada

Aspirina de 100 mg e 500 mg

### 4.3 Preparação dos reagentes

Hidróxido de Sódio 0,1N: pesar, exatamente 4,1240 g de NaOH (pureza 97%) p.a. em um Becker 100 ml e dissolvendo com água destilada, aos poucos, com um bastão de vidro até a completa dissolução do NaOH.

Transferir para um balão volumétrico de 1000 ml e aferir com água recém-destilada. Guardar essa solução em um vidro âmbar com tampa plástica e etiquetado devidamente.

Solução Aquosa de  $H_2SO_4$  0,1N: medir, exatamente, 2,80 ml de  $H_2SO_4$  ( $d = 1,84\text{g/L}$  e  $T (\%) = 98,0$ ) e transferir para um balão volumétrico de 1000 ml, contendo 250 ml de água destilada. Homogeneizar e aferir com água destilada. Guardar esta solução em um vidro âmbar com tampa plástica e etiquetado devidamente.

Padronização do  $H_2SO_4$  0,1N: pesar, exatamente, 0,1322 g de  $Na_2CO_3$  p.a. em um vidro de relógio e transferir para um erlenmeyer de 250 ml. Adicionar 6-8 gotas de metil Orange a 0,1% e titular com o  $H_2SO_4$  até a mudança de amarelo para alaranjado. Calcular o fator de correção de normalidade da solução de  $H_2SO_4$ .

Solução Alcoólica de Fenolftaleína a 0,40%: pesar, exatamente, 0,20 g de fenolftaleína em um vidro de relógio e transferir para um Becker de 100 ml. Adicionar 35 ml de álcool etílico p.a. e agitar com bastão de vidro até a completa dissolução da fenolftaleína. Adicionar 15 ml de água destilada e guardar esta solução em um conta gotas.

### 4.4 Cálculo para a preparação dos reagentes

Preparação do Hidróxido de Sódio (NaOH) a 0,1N

$$N = m/Eg. V \quad \longrightarrow \quad m = N.Eg.V$$

onde:  $m$  =(Massa a pesar);  
 $N$  =(Normalidade desejada);  
 $Eg$  =(Equivalente grama do NaOH);  
 $V$  =(Volume a preparar)

$$m = 0,1 \text{ Eg/L} \cdot 40 \text{ g/Eg} \cdot 1,0 \text{ L}$$

$$m = 4,0 \text{ g de NaOH}$$

$$m(\text{PA}) = m(\text{NaOH}) / 0,97$$

$m(\text{NaOH})$ , essa massa teórica foi encontrada para poder encontrar a massa de NaOH a (PA),  $T = 0,97$

$$m(\text{PA}) = 4,1237 \text{ g}$$

Pesou – se 4,1240 g de NaOH de (PA) para um litro.

Titulada em duplicata.

$$V_1 = 23,2 \text{ mL}$$

$$V_2 = 24,3 \text{ mL}$$

$$V_m = 23,75 \text{ mL}$$



Preparação do Ácido Sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a 0,1N

$$N = m/Eg.V \longrightarrow m = N.Eg.V$$

onde:

$$\left. \begin{array}{l} m = (\text{Massa a pesar}); \\ N = (\text{Normalidade desejada}); \\ Eg = (\text{Equivalente grama do H}_2\text{SO}_4); \\ V = (\text{Volume a preparar}). \end{array} \right\}$$

$$m = 0,1Eg/L.47,5g/Eg.1.0L$$

$$m = 4,75g \text{ de H}_2\text{SO}_4$$

$$m(\text{PA}) = m(\text{H}_2\text{SO}_4)/0,95$$

$m(\text{H}_2\text{SO}_4)$ , essa massa teórica foi encontrada para poder encontrar a massa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>a( PA), T = 0,95.

$$m(\text{PA}) = 4,75 \text{ g}/0,95$$

$$m(\text{PA}) = 5,0000 \text{ g de H}_2\text{SO}_4$$

Padronizar o Ácido Sulfúrico com Carbonato de Sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

Preparação da solução padronizadora do Carbonato de Sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

$$V.N = m/meq$$

$$V(\text{arb}) = 25 \text{ mL}$$

$$m = V.N.meq$$

$$m = 25 \text{ mL} \times 0,1 \text{ meq/mL} \times 0,052 \text{ g/meq}$$

$$m = 0,1322 \text{ g de Na}_2\text{CO}_3$$

$$m_1 = 0,1322 \text{ g}$$

$$m_2 = 0,1325 \text{ g}$$

$$m_3 = 0,1315 \text{ g}$$

$$\left. \begin{array}{l} m_1 = 0,1322 \text{ g} \\ m_2 = 0,1325 \text{ g} \\ m_3 = 0,1315 \text{ g} \end{array} \right\} M_{\text{média}} = 0,1321 \text{ g de Na}_2\text{CO}_3$$

$$\left. \begin{array}{l} V_1 = 20,8\text{mL} \\ V_2 = 20,8\text{mL} \\ V_3 = 20,6\text{mL} \end{array} \right\} V_{\text{m\u00e9dio}} = 20,73 \text{ mL}$$

$$\left. \begin{array}{l} N_1 = 0,1197 \text{ meq/mL} \\ N_2 = 0,1204 \text{ meq/mL} \\ N_3 = 0,1207 \text{ meq/mL} \end{array} \right\} N_{\text{m\u00e9dia}} = 0,1203 \text{ meq / mL}$$

Com essa equa\u00e7\u00e3o matem\u00e1tica \u00e9 encontrado o fator de corre\u00e7\u00e3o.

$$F = N_{\text{real}}/N_{\text{aparente}}$$

$$F = 0,1203\text{meq/mL} / 0,1\text{meq/mL}$$

Simplificando as unidades o fator de corre\u00e7\u00e3o \u00e9 adimensional,

$$F = 1.203$$

Para o NaOH

$$V_1N_1 = V_2N_2$$

Pelo princ\u00edpio de equival\u00eancia \u00e9 encontrado a normalidade desejada.

$$25\text{mL} \cdot N_1 = 23.7\text{mL} \times 0.1203\text{meq/mL}$$

$$N_1 = 0,1142 \text{ meq / mL}$$

Com essa equa\u00e7\u00e3o matem\u00e1tica \u00e9 encontrado o fator de corre\u00e7\u00e3o.

$$F = N_{\text{real}}/N_{\text{aparente}}$$

$$F = 0,1142\text{meq /mL} / 0,1\text{meq/mL}$$

Simplificando as unidades o fator de corre\u00e7\u00e3o \u00e9 adimensional.

$$F = 1,142$$

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Coloca-se cerca de um comprimido da amostra em um erlenmeyer de 250 mL e 50,0 mL de hidróxido de sódio 0,1N e ferve-se a mistura brandamente por 10 minutos. Junta-se a fenolftaleína SI e titula-se o excesso de hidróxido de sódio 0,1N com ácido sulfúrico 0,1N (SV). Faz-se um branco para a titulação pelo resto. (Métodos Gerais, nº. 49).

Os valores obtidos que foi gasto nas titulações, são mostrados na tabela a seguir:

**Tabela 1:**Quantidades de ácido sulfúrico gastos nas titulações.

Marca	Volume gasto na titulação	V1 (mL)	V2 (mL)	V3 (mL)	V4 (mL)	V5 (mL)	Volume médio de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (mL)	Prova em branco (mL)
Marca 1 de 100mg	_____	21,9	22,0	22,0	22,0	21,8	21,94	24,6
Marca 2 de 100mg	_____	22,2	22,1	22,3	22,1	22,2	22,18	24,5
Marca 3 de 500mg	_____	13,4	13,5	13,5	13,3	13,5	13,44	24,5
Marca 4 de 500mg	_____	13,5	13,4	13,4	13,3	13,4	13,40	24,6
Marca 5 de 500mg	_____	13,5	13,5	13,2	13,0	13,1	13,26	24,6

Fonte: Própria, 2012.

Nota: V.=Volume

Usando essa equação abaixo, foi encontrado o valor experimental em mg / comprimido, nas análises feitas com várias marcas e com duas concentrações diferentes.

$$\frac{\text{mg}}{\text{comp.Comprimido}} = \frac{(\text{Vb} - \text{Vt})\text{ml} \times \text{N meq} / \text{ml} \times \text{F} \times \text{meq do Ácido Acetilsalicílico}}{\text{_____}}$$

Nesta próxima tabela que vem a seguir, mostra os seguintes valores obtidos em laboratório, que mostrou concentrações diferentes das embalagens dos medicamentos de 100 mg e 500 mg.

**Tabela 2:** Concentrações encontradas, experimentalmente, em cada comprimido de 100 mg e 500 mg de marcas diferente.

<b>Marca</b>	<b>Valor1</b>	<b>Valor 2</b>	<b>Valor 3</b>	<b>Valor 4</b>	<b>Valor 5</b>	<b>Valor médio experimental</b>	<b>Desvio padrão</b>
<b>Marca 1 de 100mg</b>	68,3110	67,7895	67,7895	67,7895	73,0041	68,9367	2,0436
<b>Marca 2 de 100mg</b>	65,1822	67,7895	62,5750	67,7895	65,1822	65,7036	2,1813
<b>Marca 3 de 500mg</b>	289,4093	286,8020	286,8020	292,0166	286,8020	288,3663	2,0858
<b>Marca 4 de 500mg</b>	289,4093	292,0166	292,0166	294,6239	292,0166	292,0164	1,6490
<b>Marca 5 de 500mg</b>	289,4093	289,4093	297,2312	302,4458	299,8385	295,6668	5,3687

Fonte: Própria, 2012.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com os resultados obtidos em laboratório, o teor do AAS, experimentalmente analisado em cada comprimido de 100mg e 500mg de marcas diferentes, redundou em concentrações diferentes, fato este que constava nas embalagens dos medicamentos, com diferentes marcas que foram submetidas às análises aqui empreendidas.

## REFERÊNCIAS

Ácido Acetil Salicílico. A Síntese do Ácido Acetilsalicílico. Disponível em: <[http://pt.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido\\_acetilsalic%C3%ADlico](http://pt.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_acetilsalic%C3%ADlico)>. Acesso em: 10/05/2012.

ALLINGER, Cava de Jong. Jongh. Johnson – LebolStvens. Química Orgânica – 2ª Edição – Editora – Guanabara. Dois, Rio de Janeiro – 1978.

CAMPOS, F. A – Monografia – Atividades óptica – URNe / UFPe. Volume I – Química Orgânica, conceitos, informações e síntese. Campina Grande – Paraíba – 1993.

MORRISON, R. T – Boyd, R. N. Química Orgânica – 5ª Edição, Fundação CousteGulbenkiau – 1973.

SOLOMONS, Granham J. W – Química Orgânica. Volumes, I, II e III Livros Técnicos e Científicos S. A. Rio de Janeiro – 1982.

VOGEL, I Arthur, Análise de Química Orgânica. 3ª Edição – Livros Técnicos e Científicos S. A. Rio de Janeiro – 1978.