

BENEFÍCIOS E RISCOS DO USO DE COXIBES

BENEFITS AND RISKS OF USING COXIBS

SILVA, P. C.¹; PERASSOLO, M. S.², SUYENAGA, E. S.²

¹ Acadêmica do X semestre do Curso de Ciências Farmacêuticas – Universidade Feevale, Campus II, RS 239, 2755 – CEP 93352-000 – Novo Hamburgo-RS - Brasil. Telefone: (51) 9755-7835; e-mail: carinaportilho@pop.com.br.

² Docente do Curso de Ciências Farmacêuticas – Universidade Feevale, Campus II, RS 239, 2755 – CEP 93352-000 – Novo Hamburgo-RS - Brasil. Telefone: (51) 3586-8800; e-mail: magdaperassolo@feevale.br.

³ Docente do Curso de Ciências Farmacêuticas e Biomedicina – Universidade Feevale, Campus II, RS 239, 2755 – CEP 93352-000 – Novo Hamburgo-RS- Brasil. Telefone: (51) 3586-8800; e-mail: ednafarm@yahoo.com.br.

Recebido em 29/10/2009 – Aceito em 04/05/2010

RESUMO: Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são indicados como analgésicos, anti-inflamatórios e antitérmicos. Em geral, esses efeitos estão relacionados à inibição inespecífica das isoformas da enzima cicloxigenase (COX). Devido a essa inibição inespecífica, seu uso pode levar a diversos efeitos colaterais. Os inibidores seletivos de cicloxigenase-2 (COX-2), conhecidos como coxibes, foram desenvolvidos com a vantagem de inativar especificamente a cicloxigenase induzível (COX-2) e preservar a cicloxigenase constitutiva (COX-1). Inicialmente, os coxibes foram apresentados como anti-inflamatórios relativamente tão eficazes quanto alguns dos AINEs, e seguros no tratamento de processos inflamatórios agudos e crônicos. No entanto, os seus efeitos tóxicos ainda não estão totalmente documentados. Nesse contexto, este estudo tem como objetivo realizar uma breve revisão sobre os coxibes, principalmente quanto aos seus riscos e benefícios, por meio de revisão sistemática referente ao tema proposto, em banco de dados pertencentes ao Scielo, Bireme, PubMed/MEDLINE, Lilacs e Google Acadêmico, entre outros, bem como livros especializados publicados no período de 1999 a 2009. Os termos de busca empregados foram: anti-inflamatórios, COX-2, coxibes, riscos, benefícios anti-inflammatory drugs, COX-2, coxibs, risks, benefits.

Palavras-chave: anti-inflamatórios, COX-2, coxibes, riscos, benefícios.

ABSTRACT: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) are indicated as analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic drugs. In general, these effects are related to nonspecific inhibition of isoforms of the enzyme cyclooxygenase (COX). Because of this nonspecific inhibition, their use can lead to several side effects. The selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2), known as coxibs, were developed with the advantage of inactivating selectively the inducible cyclooxygenase (COX-2) and preserving the constitutive cyclooxygenase (COX-1). Initially, the coxibs were presented as anti-inflammatory drugs relatively as effective as some of the NSAIDS, and safe for the treatment of acute and chronic inflammatory processes. However, their toxic effects are not yet fully documented. In this context, this study aims to conduct a brief review on the coxibs, especially regarding their risks and benefits, through a systematic review on the topic addressed in the database of SciELO, BIREME, PubMed/MEDLINE, Lilacs, and Google Scholar, among others, as well as specialized books published from 1999 to 2009. The search terms used were: anti-inflammatory drugs, COX-2, coxibs, risks, benefits.

Keywords: anti-inflammatory drugs, COX-2, coxibs, risks, benefits.

Introdução

O processo inflamatório consiste na resposta orgânica mais precoce diante de lesão tissular ou infecção. Esse processo fisiológico envolve uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão, visando a cura e/ou reparo do tecido vivo (TILLEY; COFFMAN; KOLLER, 2001). Durante a resposta inflamatória, ocorre a formação de mediadores químicos, responsáveis pelo desencadeamento, manutenção e ampliação da resposta inflamatória. Estes podem ser derivados de aminas vasoativas (ex.: histamina), proteases plasmáticas (sistema de cininas) e os metabólitos do ácido araquidônico (DAHL; AEDER, 2000; YAKSH et al., 2001).

O ácido araquidônico (AA) é formado a partir dos fosfolípidos de membrana, a partir da ação de fosfolipase A₂. Em seguida, o AA é catalisado pelas enzimas lipoxigenase (LO) e ciclooxigenase (COX). A LO é responsável pela geração de leucotrienos e a COX pelas prostaglandinas e tromboxanos (CHAHADE; SZAJUBOK, 2008). A COX apresenta-se sob 3 isoformas, sendo uma constitutiva, denominada por COX-1, que não parece ser alterada durante a inflamação, com aumento discreto de 2 a 4 vezes na sua expressão (FITZGERALD; PATRONO, 2001). Uma outra, a induzida, conhecida como COX-2, encontra-se em determinados tecidos como cérebro, intestinos, rins, testículos, glândula tireoide e pâncreas (BEEJAY; WOLFE, 1999), e diante de

um quadro inflamatório sua expressão é aumentada em cerca de 20 a 80 vezes, ou mais (ROSÁRIO; RIBEIRO, 2000; KUMMER; COELHO, 2002). E finalmente a COX-3, em estudos, cujo papel ainda não está bem elucidado, sendo encontrada no sistema nervoso central (KAM; SO, 2009).

Quando ocorre uma exacerbação dos efeitos do processo inflamatório, tornando-o prejudicial, faz-se necessária uma intervenção farmacoterapêutica. Nesses casos, geralmente são recomendados os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), devido às suas ações antiálgica, anti-inflamatória e antitérmica. Em geral, esses efeitos estão relacionados à inibição inespecífica das isoformas da enzima ciclooxigenase. A inibição resulta na redução da formação de mediadores químicos, diminuindo, dessa forma, a intensidade do processo inflamatório (DAHL; AEDER, 2000; YAKSH et al., 2001). Porém, essa inibição inespecífica das COXs resulta em diversos efeitos colaterais, principalmente devido à inibição da COX-1 (DAHL; AEDER, 2000; YAKSH et al., 2001), responsável pela ação citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária, provocando assim, problemas gástricos e renais (YAKSH et al., 2001; PERAZELLA; TRAY, 2001).

Devido a esses efeitos indesejáveis, surgiu o interesse na busca de fármacos inibidores específicos da COX-2, os quais se acreditava que impediriam o processo

inflamatório, sem os efeitos indesejáveis relacionados, principalmente, aos distúrbios gastrintestinais (LAZZARONI; BATTOCCHIA; PORRO, 2007).

A descoberta de inibidores da isoforma COX-2 levou à obtenção da segunda geração de anti-inflamatórios não esteroides, denominados coxibes. O primeiro composto a ser aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso nos Estados Unidos foi o celecoxibe, em dezembro de 1998 (WHELTON, 2001). Meses depois, em maio de 1999, foi introduzido outro inibidor específico COX-2, chamado rofecoxibe (CHAN et al., 1999). Depois, seguiram-se a valdecoxibe, parecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe (ORLYVARDENY; SCOTT; SOLOMON, 2008).

Em 2004 o rofecoxibe foi retirado do mercado, devido à constatação de efeitos cardiovasculares decorrentes, em parte, da inibição da isoforma COX-2 presente no endotélio vascular, levando a um desequilíbrio do processo homeostático, entre a produção

de prostaciclina no endotélio vascular e tromboxano A₂ nas plaquetas (CAIRNS, 2007).

Desse modo, este trabalho tem como objetivo realizar uma breve revisão bibliográfica, sobre os anti-inflamatórios seletivos da COX-2, quanto aos seus potenciais benefícios e riscos.

Fármacos Seletivos Cox-2

Estruturalmente, esses compostos diferem-se dos AINEs, uma vez que estes possuem grupos sulfonamidas ou sulfona, responsáveis pela seletividade sobre a COX-2 (Figura 1) (CRAIG; STITZEL, 2005). Esses medicamentos carecem de um grupo carboxílico presente na maioria dos AINEs e, por isso, eles são capazes de, seletivamente, se dirigirem à enzima COX-2, diferindo dos outros anti-inflamatórios tradicionais. Eles apresentam baixa hidrossolubilidade, o que dificulta a sua administração parenteral (CRAIG; STITZEL, 2005; CHAHADE; SZAJUBOK, 2008).

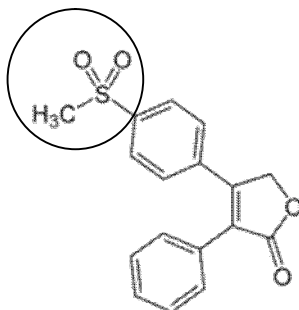


Figura 1: Estrutura química do celecoxibe; em detalhe o grupamento sulfona.

Entre as principais mudanças de aminoácidos entre as isoformas COX-1 e COX-2 observa-se a substituição da isoleucina nas posições 434 e 523 por valina na COX-2. Essa

mudança permite acesso à região hidrofóbica próxima à entrada e adjacente ao canal central hidrofóbico do sítio ligante, aumentando muitas vezes o volume do sítio

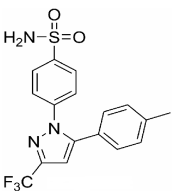
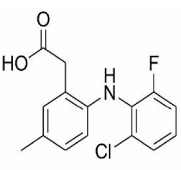
ativo ligante da COX-2, o que resulta numa influência do volume molecular do inibidor sobre a seletividade à isoforma da enzima (GARG et al., 2003; SANTOS et al., 2007).

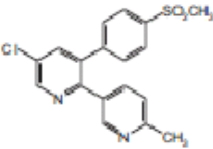
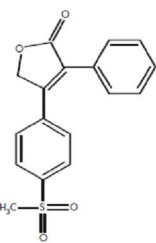
A classe dos coxibes, de forma geral, é bem absorvida por via oral, atinge a concentração plasmática de 1 a 3 horas depois da administração e possui biodisponibilidade de cerca de 90%. Os coxibes apresentam tempo de meia-vida média de cerca de 15

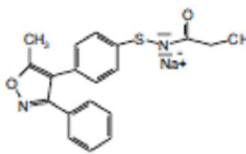
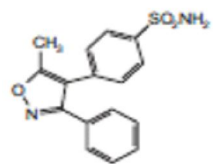
horas. Ligam-se às proteínas plasmáticas em cerca de 87 a 97%. São metabolizados em nível hepático, sendo excretados principalmente por via renal (KOROLKOVAS, 2004/2005; KOROLKOVAS, 2008/2009).

No Quadro 1 temos as principais informações sobre os coxibes quanto à indicação, posologia, contra-indicações e potenciais interações farmacológicas.

Quadro 1 – Principais informações sobre os coxibes

Fármaco/nome comercial	Indicação/posologia	Contra-indicações	Interações farmacológicas	Referência
 <p>4-[5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil]-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida Celebra[®], Pfizer</p>	<p>Osteoartrite a dose é de 200 mg em dose única ou a cada 12 horas.</p> <p>Artrite reumatoide a dose indicada é de 100 mg ou 200 mg 2x/dia.</p>	<p>Gravidez e lactação, para pacientes alérgicos a sulfonamidas ou a outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides, e para pacientes com insuficiência renal.</p>	<p>O celecoxibe pode diminuir a eficácia anti-hipertensiva dos inibidores da ECA e o efeito natriurético da furosemida e tiazídicos, pode aumentar o risco de ulcera gastrintestinal quando usado junto com ácido acetilsalicílico.</p> <p>O fluconazol aumenta sua concentração plasmática.</p> <p>O uso concomitante com lítio aumenta a concentração deste em 17% e pode aumentar a concentração da varfarina.</p>	<p>Korolkovas, 2004/2005; Korolkovas, 2008/2009.</p>
 <p>(2 - [(2-cloro-6-fluorofenil) amino]-5-metilfenil) ácido acético (Prexige[®], Novartis)</p>	<p>A dose indicada na osteoartrite é de 100 mg/dia. Para sintomas da dismenorreia a dose é de 400 mg/dia no máximo por 10 dias.</p> <p>Em pacientes idosos e em portadores de insuficiência hepática leve, utiliza-se a menor</p>	<p>Gravidez e lactação, sangramento gastrintestinal, úlcera gástrica e insuficiência hepática ou renal grave. É necessária maior atenção nos portadores de problemas cardíacos, doença vascular periférica, doença cerebrovascular,</p>	<p>O uso concomitante com varfarina pode prolongar o tempo de protrombina, pode aumentar o risco de ulcera gastrintestinal quando usado junto com ácido acetilsalicílico.</p>	<p>Santos et al., 2007; Korolkovas, 2008/2009.</p>

	dose possível.	intolerância galactose, problemas renais. Os efeitos adversos mais importantes são: náusea, vômito, edema, infarto do miocárdio, insuficiência renal e hepatite, entre outros.		
<p>Etoricoxibe</p>  <p>5-cloro-6'-metil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-3'-bipiridina (Arcoxia[®], Merck Sharp & Dohme)</p>	<p>A dosagem indicada para osteoartrite é 60 mg 1x/dia, para artrite reumatoide 90 mg 1x/dia, para crise aguda de gota, 120 mg 1x/dia, durante o período sintomático da doença. Como analgésico 120 mg 1x/dia, para dor crônica 60 mg 1x/dia, caso o paciente tenha insuficiência hepática a dose deverá ser reduzida para 60 mg em dias alternados.</p>	<p>Gravidez e lactação, em crianças, e em quadros de insuficiência hepática ou renal graves. Pacientes com antecedência de úlcera podem apresentar sangramento. O uso concomitante com metotrexato deve ser vigiado, pois pode ser tóxica; nesse caso a dose máxima por dia de etoricoxibe é 90 mg.</p>	<p>O uso concomitante com varfarina aumenta o tempo de prontrombina, o uso concomitante com metotrexato aumenta a sua concentração plasmática em 28% e reduz a sua depuração renal em 13%, pode aumentar a concentração sérica do lítio, pode aumentar o risco de ulcera gastrintestinal quando usado junto com ácido acetilsalicílico.</p>	<p>Carvalho; Carvalho; Santos, 2004; Korolkovas, 2008/2009.</p>
<p>Rofecoxibe</p>  <p>4,5-diarilimidazólico (Vioxx[®], Pfizer)</p>	<p>Indicado para os sintomas de osteoartrite, analgésico e tratamento da dismenorreia primária. As doses para osteoartrite são de 12,5 mg 1x/dia, podendo aumentar para 25 mg/dia. Para dismenorreia a dose é de 50 mg/dia.</p>	<p>Gravidez, lactação, hipersensibilidade ao fármaco, menores de 18 anos, pacientes com insuficiência hepática ou renal grave, úlcera gástrica ou duodenal.</p>	<p>Pode reduzir a concentração do midazolam em 30%, a administração com varfarina pode aumentar a atividade enzimática da protrombina em 8%.a rifampicina reduz a concentração plasmática do rofecoxibe em 50%. Aumenta a concentração plasmática do metotrexato em 23%. Pode diminuir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA.</p>	<p>Carvalho; Carvalho; Santos, 2004; Korolkovas, 2004/2005; Curvêllo, Okamoto e Milanezi, 2008.</p>

<p>Parecoxibe</p>  <p>N-[[4-(5-metil-3-fenil-isoxazolil)fenil]sulfonyl]propanamida</p> <p>(Bextra[®], Pfizer)</p> <p>administração parenteral (injetável)</p>	<p>Indicado para o tratamento de dor moderada a grave em adultos, incluindo a dor pós-operatória. Pode ser administrado por via IV ou IM em dose única ou em dose múltipla em regime regular ou quando necessário. Após o início do tratamento, a dose pode ser ajustada baseado na resposta do paciente. Apresenta-se em frascos de 40 mg IV ou IM.</p>	<p>Contra indicada para pacientes com problemas cardíacos. Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao parecoxibe ou valdecoxibe e a outros componentes da fórmula. Reações do tipo alérgica a sulfonamidas. Quadro de asma, urticária ou reações alérgicas depois do uso de ácido acetilsalicílico, AINEs ou outros inibidores específicos da COX-2.</p>	<p>A administração simultânea com fluconazol e cetoconazol aumenta a concentração do parecoxibe. Aumenta a concentração da varfarina e do dextrometorfano. Diminui a depuração do lítio.</p>	<p>Carvalho; Carvalho; Santos, 2004; Anvisa, 2005; Korolkovas, 2004/2005.</p>
<p>Valdecoxibe</p>  <p>4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)benzenosulfonamida</p> <p>(Bextra[®], Pfizer)</p>	<p>Indicado para tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide, da osteoartrite e da dismenorreia. As doses para osteoartrite e artrite reumatoide é 10 mg em dose única. Para dismenorreia a dose indicada é 20 mg 2x/dia, se necessário.</p>	<p>Contra indicada para pacientes com problemas cardíacos. Hipersensibilidade ao parecoxibe ou valdecoxibe e a outros componentes da fórmula. Reações do tipo alérgica a sulfonamidas. Quadro de asma, urticária ou reações alérgicas depois do uso de ácido acetilsalicílico, AINEs ou outros inibidores específicos da COX-2.</p>	<p>A administração simultânea com fluconazol e cetoconazol aumenta a ASC do valdecoxibe. Aumenta a concentração da varfarina e do dextrometorfano. Diminui depuração do lítio.</p>	<p>Carvalho; Carvalho; Santos, 2004; Anvisa, 2005; Korolkovas, 2004/2005.</p>

Benefícios Dos Coxibes

A utilização de AINEs está geralmente associada com eventos adversos gastrointestinais, que podem variar desde uma leve dispepsia a complicações sérias, como a úlcera péptica. Devido ao elevado consumo

desses medicamentos, pode-se esperar que esses eventos representem um importante problema sob as perspectivas clínica e econômica, sem considerar os custos indiretos decorrentes da perda de produtividade (FENDRICK et al., 2002).

Devido aos coxibes agirem com alta especificidade sobre a COX-2, sem afetar a produção de COX-1, estes apresentariam uma importante vantagem na escolha terapêutica. Quando os diversos anti-inflamatórios disponíveis no mercado são comparados, considerando seus preços, análises farmacoeconômicas podem mostrar que o produto mais barato não necessariamente apresenta o menor custo global ou o melhor conjunto de vantagens (SINGH, 2000; FOLLADOR; CHINZON; CHAHADE, 2009).

O uso de métodos farmacoeconômicos para comparação entre os coxibes e os anti-inflamatórios não seletivos mostrou que os primeiros têm uma boa relação entre custo, benefício e risco. Embora a sua efetividade seja comparável aos não seletivos, verificou-se que os riscos de morbimortalidade foram duas vezes menores para a população em geral (FOLLADOR; CHINZON; CHAHADE, 2009).

Em pacientes sob risco de desenvolvimento de complicações gastrointestinais, a utilização de coxibes se mostra mais econômica, justificando a prescrição tanto sob o ponto de vista clínico quanto financeiro, porém, para aqueles sem restrição, pode ser uma escolha de custo elevado (FENDRICK et al., 2002). Além disso, o custo do coxibe, em monoterapia, é mais vantajoso do que o uso de associações entre AINEs não seletivos, inibidores da secreção gástrica cloridropéptica, como o misoprostol e os inibidores de bomba de prótons, bem como em algumas opções de AINEs isolados. O

misoprostol se mostra eficaz na redução de eventos gastrointestinais, porém, no Brasil o seu uso é dificultado por um controle governamental fortemente restritivo. Deve ser considerado também que o incremento de custos gerado por essa coprescrição, assim como a dificuldade em obter uma boa adesão ao tratamento (GUTTHANN; GARCIA; RAIFORD, 1997; BURKE et al., 2001).

Em outros grupos de pacientes, o uso de celecoxibe pode ser entendido como uma prescrição favorável sob o trinômio risco-benefício-custo, especialmente para usuários crônicos. Medidas de subsídio ou apoio à utilização desse produto deveriam ser avaliadas por gestores de sistemas de saúde que, em última análise, arcam com os custos de tratamento das reações adversas graves que ocorrem com os usuários de AINEs (FOLLADOR; CHINZON; CHAHADE, 2009).

ESTUDOS CLÍNICOS ENVOLVENDO COXIBES

Simon e colaboradores (1999) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego, com acompanhamento por 12 meses, envolvendo 1.149 pacientes, entre pacientes que receberam placebo e os tratados com celecoxibe (100 mg, 200 mg ou 400 mg, 2x/dia) e naproxeno (500 mg 2x/dia). A incidência de úlceras diagnosticadas por endoscopia foi de 4% para os pacientes tratados com placebo, 4 a 6% para os tratados com celecoxibe em doses variando de

100 a 400 mg/dia, e 26% para os tratados com naproxeno ($P < 0,001$).

O estudo realizado pelo *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study* (SILVERSTEIN et al., 2000) comparou o celecoxibe (400 mg 2x/dia), ibuprofeno (800 mg 3x/dia) e diclofenaco (75 mg 2x/dia) em 386 centros nos EUA e Canadá. Foram analisados 8.059 pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide, durante seis meses de tratamento. Avaliou-se a ocorrência de úlceras gastrintestinais altas sintomáticas e suas complicações, além de outros efeitos adversos. Verificou-se que o celecoxibe, quando comparado ao ibuprofeno, ou diclofenaco, não apresentou incidência de úlceras gástricas, obstrução ou sangramento gastrintestinal (CARVALHO; CARVALHO; SANTOS, 2004; WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004; ARAUJO et al., 2005; BLANDIZZI et al., 2009).

Quanto ao rofecoxibe, *Vioxx Gastrintestinal Outcomes Research Study* (BOMBARDIER et al., 2000) comparou a toxicidade gastrintestinal do rofecoxibe (50 mg/dia) e naproxeno (500 mg/dia). Foram recrutados 8.076 pacientes com artrite reumatoide, cuja média de idade foi de 58 anos, sendo 80% do sexo feminino. Todos foram submetidos a uma média de 9 meses de tratamento. Pacientes submetidos a tratamento com ácido acetilsalicílico foram excluídos do estudo. Foram analisadas a eficácia anti-inflamatória e a ocorrência de obstrução, ou perfuração gastroduodenal, sangramento gastrintestinal alto e úlcera

gastroduodenal sintomática. Ambos os medicamentos apresentaram eficácia equivalente, porém a incidência de eventos adversos gastrintestinais foi de 2,1 eventos por 100 pacientes/ano para rofecoxibe, contra 4,5 eventos por 100 pacientes/ano, para naproxeno. Tal resultado sustentou a hipótese de maior segurança gastrintestinal do rofecoxibe. No entanto, ocorreram mais eventos diversos trombóticos com rofecoxibe do que com naproxeno (WANNMACHER, 2005) e a incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) foi significativamente menor entre o grupo recebendo naproxeno: 0,1% de naproxeno *versus* 0,4% de rofecoxibe, com risco relativo de 0,2 (ARAUJO et al., 2005; BLANDIZZI et al., 2009).

Em 2004, foram desenvolvidos outros dois estudos denominados TARGET (*Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial*), de responsabilidade da Novartis. No primeiro estudo, foi conduzida uma análise comparativa entre lumiracoxibe 400 mg 1x/dia, com naproxeno 500 mg 2x/dia, e depois com ibuprofeno 800 mg 3x/dia, para o tratamento da osteoartrite (MICHELIN et al., 2006). Já no segundo ensaio, avaliou-se o envolvimento do lumiracoxibe nos problemas cardíacos (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio silencioso e não fatal e acidente vascular cerebral). A incidência do infarto agudo do miocárdio foi de 0,32% com lumiracoxibe *versus* 0,1% com naproxeno e 0,11% com lumiracoxibe *versus* 0,16% com ibuprofeno,

durante um ano de seguimento (CHAHADE; SZAJUBOK, 2008; BLANDIZZI et al., 2009).

A segurança cardiovascular do valdecoxibe e seu pró-fármaco, parecoxibe (administração parenteral) foi avaliada por Nussemeier e colaboradores, em 2005. No tratamento da dor pós-operatória foram administrados durante 10 dias da seguinte forma: parecoxibe endovenoso por três dias, seguido de valdecoxibe oral em doses de 20 e 40 mg. Verificou-se maior frequência de eventos cardiovasculares entre os pacientes recebendo parecoxibe e valdecoxibe, em relação ao grupo placebo, alertando para a segurança desses medicamentos.

A segurança cardiovascular do etoricoxibe foi estudada pela Merck Sharp & Dohme, no programa *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term* (MEDAL), analisou três estudos separados, comparando o etoricoxibe com diclofenaco. As doses utilizadas foram 60 mg de etoricoxibe para tratamento de osteoartrite, 90 mg de etoricoxibe aos pacientes tratados para artrite reumatoide e 150 mg de diclofenaco (ZARRAGA; SCHWARZ, 2007). O risco de eventos trombóticos cardiovasculares no grupo etoricoxibe foi similar ao do diclofenaco, não havendo vantagem sobre este último, estando associado com um aumento do risco cardiovascular (CANNON et al., 2006; CHAHADE; SZAJUBOK, 2008).

OUTRAS VANTAGENS DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS COX-2 DIANTE DOS AINE NÃO SELETIVOS

1 Função renal

A síntese de prostaglandinas em túbulos renais distais interfere com o metabolismo de sódio e água, sendo produzidas principalmente por intermédio da COX-1. AINEs convencionais, conseqüentemente, podem ocasionar edema e retenção de sal, já os seletivos COX-2, não produzem tais efeitos (WHELTON, 2001). Quase todas as classes de agentes anti-hipertensivos, com exceção dos bloqueadores de canais de cálcio e antagonistas da angiotensina II, necessitam de síntese normal de PGs vasodilatadoras para completa atividade anti-hipertensiva (KUMMER; COELHO, 2002).

Pelos conseqüentes efeitos antinatriuréticos e vasoconstritores dos AINEs convencionais, oriundos principalmente da inibição da COX-1, o advento dos inibidores específicos da COX-2 trouxe a possibilidade de menor índice desses efeitos colaterais em indivíduos sem problemas renais prévios (KUMMER; COELHO, 2002; MICHELIN et al., 2006).

2 Função gastrintestinal

Lesões agudas gastrintestinais estão entre os efeitos colaterais mais frequentes e graves associados com AINEs convencionais (LAZZARONI; BATTOCCHIA; PORRO, 2007). O risco de perfuração e ulceração gástrica apresenta incidência 3 a 4 vezes maior em usuários desses compostos (BUTTGEREIT; BURMESTER; SIMON, 2001).

A COX-1 parece ter fundamental papel em manter a arquitetura glandular do

estômago. Constitui-se na única isoforma identificada na mucosa gástrica de animais normais, incluindo humanos, e está intimamente envolvida na prevenção de erosões e ulcerações (LIPSKY, 2000; BLANDIZZI et al., 2009).

O uso de AINEs convencionais está relacionado ao alto risco de dano na mucosa gastrointestinal, incluindo úlceras, erosões e, ainda, complicações como sangramento gastrointestinal, perfuração e obstrução (LIPSKY, 2000). O provável mecanismo para tal toxicidade é a inibição da atividade da isoforma COX-1, que produz as prostaglandinas citoprotetoras PGE2 e PGI2. Estas são responsáveis pela manutenção da integridade da mucosa gástrica, reduzem a secreção de ácido, aumentam a secreção de bicarbonato e melhoram o fluxo sanguíneo na microcirculação da mucosa. O sangramento gastrointestinal relaciona-se também à inibição da atividade da COX-1 plaquetária (KUMMER; COELHO, 2002; BLANDIZZI et al., 2009). Desse modo a inibição seletiva da COX-2, preservaria a proteção gastrointestinal, porém, sem perder a função anti-inflamatória (ORLYVARDENY; SCOTT; SOLOMON, 2008).

Entretanto, diante de infecções ou úlceras gástricas já formadas, assim como infecção pelo *Helicobacter pylori* (FITZGERALD; PATRONO, 2001) detecta-se maior expressão de COX-2 nas células epiteliais do estômago, induzindo a formação de prostaglandinas que contribuem para a cicatrização dessas lesões (EMERY, 2001). Tais prostaglandinas, dentre elas a PGE2 com

atividade predominante, agem estimulando a secreção de fluidos e de cloretos pela mucosa, o que impede a invasão de bactérias na circulação sistêmica. Logo, o tratamento com inibidores específicos da COX-2 podem retardar a cicatrização de úlceras já formadas ou ainda reduzir a capacidade de defesa diante da presença de microorganismos invasores, apesar de provavelmente não iniciarem o dano gástrico como observado com AINEs convencionais (SCHNITZER, 2001).

3 Câncer

Tumores colorretais, gástricos e esofágicos, tanto em animais de experimentação como também em humanos, expressam altos níveis de COX-2, ao contrário da mucosa intestinal normal, que apresenta baixos a indetectáveis níveis dessa isoforma. Tais achados levantam a hipótese do envolvimento da COX-2 na progressão e disseminação do câncer nesses órgãos. Nesses tumores, a COX-2 é responsável também pelos altos níveis de PGE2, a qual parece promover o desenvolvimento tumoral inibindo a atividade supressora neoplásica e estimulando a proliferação de células epiteliais (SJODAHL, 2001; SMINIA et al., 2005).

Estudos com células em meio de cultura têm mostrado que a expressão da COX-2 contribui para o potencial tumorigênico da célula epitelial por aumentar sua adesão à matriz extracelular, tornando-a resistente à apoptose, aumentando a viabilidade tumoral. Tais alterações foram reversíveis com a

associação de inibidores COX-2 (SMINIA et al., 2005; YU; FUNK, 2007).

RISCOS DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS SELETIVOS COX-2

Os efeitos tóxicos dos coxibes ainda não estão totalmente documentados. Há relatos de ocorrência de reações adversas graves em pacientes portadores de doenças cardiovasculares que utilizaram coxibes por um longo período (FOLLADOR; CHINZON; CHAHADE, 2009).

A seguir, os principais efeitos prejudiciais desses fármacos sobre a função renal, hepática, pancreática, sistema cardiovascular e função plaquetária, sistema nervoso central, função uterina e ovariana.

1 Função renal

Em quadro de hipovolemia, o sistema renina-angiotensina-aldosterona renal é ativado, o que contribui para vasoconstrição sistêmica e maior reabsorção de sódio e água, na tentativa de manter níveis tensionais adequados. Ao mesmo tempo, a angiotensina provoca síntese de prostaglandinas renais vasodilatadoras, as quais são sintetizadas às custas da COX-1 (LIPSKY, 2000), a qual está presente no endotélio, glomérulo e ductos coletores renais.

As prostaglandinas são originadas a partir da COX-1, com a inibição de prostaglandinas por fármacos, esse mecanismo protetor falha, podendo ocasionar isquemia e dano renal irreversível. Determinados pacientes encontram-se em

maior dependência das prostaglandinas renais vasodilatadoras para o adequado funcionamento desse órgão, por exemplo: idosos, indivíduos com insuficiência cardíaca, doenças renais prévias, diabéticos, cirróticos, hipovolêmicos (KUMMER; COELHO, 2002; MICHELIN et al., 2006).

Já em adultos jovens, sem história prévia de alterações renais, os AINEs não parecem interferir na função desse órgão podendo ser indicados sempre que necessário (HARRIS; BRATER, 2001; MICHELIN et al., 2006).

Em indivíduos normotensos, a pressão sanguínea e a função renal não são significativamente afetadas pelos inibidores seletivos da COX-2. Entretanto, em pessoas com depleção de sódio existe aumento na expressão da COX-2 nos tecidos renais, e a inibição dessa enzima está associada à diminuição no ritmo de filtração glomerular e aumento na reabsorção tubular de sódio, originando edema e hipertensão arterial. Esses efeitos são pouco evidentes em pessoas saudáveis que ingerem quantidades normais de sódio na dieta, mas são frequentes em idosos, pacientes com diabetes *mellitus*, doença cardíaca congestiva, síndrome de *Barter* e pessoas com dieta rica em sódio (BRICKS; SILVA, 2005; ORLYVARDENY; SCOTT; SOLOMON, 2008).

2 Função hepática e pancreática

Relatos de casos mostraram que o celecoxibe foi associado ao desenvolvimento de hepatite e pancreatite (CARILLO-JIMENEZ;

NURNBERGER, 2000; BEIRNE; CAIRNS, 2001). Uma explicação possível para tal associação é a presença de sulfonamida na estrutura química do celecoxibe, o que desencadearia reação de natureza alérgica, devendo ser evitado em indivíduos intolerantes à sulfa (BEIRNE; CAIRNS, 2001). No entanto, ainda persistem dúvidas sobre a possibilidade de reação cruzada entre celecoxibe e outras medicações sulfonamidas (ex.: antibióticos), já que o radical sulfa desse inibidor COX-2 não possui estrutura amina aromática, a principal envolvida com reações alérgicas adversas (KNOWLES; SHAPIRO; SHEAR, 2001).

A patogênese da pancreatite associada a AINEs pode ser explicada também com base em experimentos animais, os quais sugerem um papel protetor das prostaglandinas nas células pancreáticas (CARILLO-JIMENEZ; NURNBERGER, 2000).

3 Sistema cardiovascular e função plaquetária

A manutenção do fluxo sanguíneo normal e a apropriada resposta trombogênica à lesão vascular necessitam de um adequado equilíbrio entre a atividade do tromboxano A₂ (TXA₂) produzido pela plaqueta, e a ação da prostaciclina (PGI₂) derivada da célula endotelial (ZARRAGA; SCHWARZ, 2007).

O TXA₂ é o principal eicosanoide originado pela COX-1, e sua biossíntese encontra-se aumentada em síndromes de ativação plaquetária, como angina instável e doença oclusiva arterial periférica. Apresenta potencial agregador plaquetário,

vasoconstritor, além de estimular a proliferação de músculo liso (CATELLA; CROFFORD, 2001; ZARRAGA; SCHWARZ, 2007).

Para manter o equilíbrio, síndromes de ativação plaquetária parecem promover maior expressão de COX-2 pelas células endoteliais, resultando na produção de PGI₂, que possui ação vasodilatadora, antiagregante e inibidora da proliferação de músculo liso vascular. Maior expressão tanto da COX-1 quanto da COX-2 tem sido detectada em artérias ateroscleróticas (WIJEYARATNE et al., 2001; SCHONBECK et al., 1999). AINEs não seletivos geram um impacto equilibrado nesses fatores pró e antitrombóticos, mas, por conta de sua ação reversível na COX, não se constituem em agentes cardioprotetores ideais. Pacientes que necessitam de prevenção devem ser tratados com ácido acetilsalicílico (SCHNITZER, 2001; CATELLA; CROFFORD, 2001).

Inibidores específicos COX-2 suprimem a produção de PGI₂ pelas células endoteliais, enquanto não apresentam efeito na produção de TXA₂ plaquetário, já que este é originado da COX-1 (LIPSKY, 2000). O consequente desequilíbrio a favor de fatores pró-trombóticos pode levar à agregação plaquetária e vasoconstrição, com maior tendência para oclusão vascular e isquemia tissular (ORLYVARDENY; SCOTT; SOLOMON, 2008).

Na presença de ácido acetilsalicílico, inibidor irreversível da COX-1 plaquetária, não ocorre formação do TXA₂ e, ao mesmo tempo, não há interferência com a biossíntese basal

de PGI2, o que justifica a eficácia desse composto em reduzir significativamente a incidência de infarto agudo do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral em pacientes com alto risco para tais complicações (WIJEYARATNE et al., 2001).

Os inibidores seletivos da COX-2, pela possível tendência trombótica, não parecem ser benéficos nesses pacientes, mas ao mesmo tempo, quando usados em conjunto a baixas doses de aspirina, não apresentam interação competitiva (CATELLA; CROFFORD, 2001; ZARRAGA; SCHWARZ, 2007).

4 Sistema nervoso

Também foi detectado o papel da COX-2 no desenvolvimento do sistema nervoso e como importante modulador da resposta neural durante a vida adulta. Níveis dessa isoforma aumentam muito após convulsões (KUMMER; COELHO, 2002).

O papel da COX-2 e de inibidores específicos dessa isoforma na função cerebral humana ainda é desconhecido. Estudos mostram que altas doses de AINEs podem ser associadas ao reversível déficit cognitivo em idosos. Por outro lado, o uso prolongado desses compostos em baixas doses pode prevenir o declínio da função cognitiva, mas ainda precisa ser determinado se tal proteção é oriunda de efeito anti-inflamatório (o qual modifica a evolução da Demência de Alzheimer) ou mediada por efeito plaquetário (reduzindo o risco de doença cerebrovascular) (KUMMER; COELHO, 2002; SCHNITZER, 2001; CHAHADE; SZAJUBOK, 2008).

5 Função uterina e ovariana

Além da clássica relação com o trabalho de parto, prostaglandinas e COX-2 têm sido implicadas como agentes mediadores de outros estágios da gestação, incluindo ovulação e implantação (KUMMER; COELHO, 2002; SCHNITZER, 2001)

Inibição da COX-2 por AINEs pode explicar a infertilidade secundária ao retardo ou bloqueio da ruptura folicular associados com seu uso. Podem ser indicados para auxiliar no trabalho de parto prematuro (KUMMER; COELHO, 2002). Entretanto, pelo provável envolvimento da COX-2 na gênese renal e potencial dano dos inibidores dessa isoforma no rim do feto (PERRUZZI et al., 1999), é prudente pesar risco/benefício antes da indicação de AINEs convencionais ou inibidores COX-2 específicos a gestantes ou mulheres em planejamento gestacional (SCHNITZER, 2001; KUMMER; COELHO, 2002; KOROLKOVAS, 2008/2009).

Considerações finais

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem reavaliando a segurança dos inibidores seletivos de COX-2 registrados e comercializados no Brasil. A CATEME (Câmara Técnica de Medicamentos), grupo de consultores da ANVISA, recomendou às indústrias farmacêuticas, que fossem incluídas os riscos nos textos de bula de todos os coxibes (ANVISA, 2005).

Por meio do presente levantamento, verificou-se que os coxibes não foram mais

eficazes que os demais anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não seletivos para as indicações aprovadas; principalmente para os pacientes sem restrição gástrica, uma vez que se tem observado índices significativos de reações indesejáveis, em especial o risco de acidentes cardiovasculares. Além disso, a CATEME considerou ainda, que não há prova conclusiva de eficácia e segurança na faixa pediátrica para os coxibes registrados no Brasil, sendo desaconselhável a prescrição para esse grupo de pacientes (ANVISA, 2005).

Dessa forma, é prudente adotar uma atitude de cautela em relação aos coxibes, que permanecem no mercado, evitando seu uso, como medicamentos de primeira linha, uma vez que não é evidenciada vantagem terapêutica, além de apresentar custo mais

elevado. A prescrição de coxibes deve ser reservada a pacientes com alto risco gastrointestinal, sendo contra-indicado na doença coronariana e cerebrovascular estabelecida. Quanto aos possíveis benefícios desses fármacos contra o câncer e Doença de Alzheimer, ainda há poucos estudos a respeito, sendo necessárias mais pesquisas para avaliar essa sua aplicação terapêutica.

O papel do farmacêutico é de suma importância, tanto para realização de estudos a respeito dessa classe de fármaco quanto para orientações aos pacientes e prescritores, além dos efeitos adversos, possíveis interações medicamentosas e contra-indicações, dando ênfase aos potenciais riscos cardiovasculares e renais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Câmara Técnica de Medicamentos – CATEME – Riscos e benefícios dos inibidores seletivos de COX-2: recomendações da Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME) Brasília: Cateme, 2005. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/cateme/cox2.htm>>. Acesso em: 23 abr. 2009.

ARAUJO LF et al. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 2005, 85(3): 222-229.

BEEJAY V., WOLFE MM. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors: panacea or flash in the pan? *Gastroenterology*, 1999, 117: 1002-1005.

BEIRNE JP, CAIRNS SR. Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. *British Medical Journal*, 2001, 23: 323,.

Silva, P. C; Perassolo, M. S., Suyenaga, E. S./Revista Eletrônica de Farmácia Vol 7(2), 14 - 33, 2010.

BLANDIZZI C et al. Role of coxibs in the strategies for gastrointestinal protection in patients requiring chronic non-steroidal anti-inflammatory therapy. *Pharmacological Research*, 2009, 59: 90-100.

BOMBARDIER C et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with reumathoid arthritis: VIGOR Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343(21): 1520-1528.

BRICKS LF, SILVA CAA. Toxicidade dos anti-inflamatórios não hormonais. *Pediatria (São Paulo)*, 2005, 27(3): 181-193.

BURKE TA et al. A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents, or celecoxib in the treatment of arthritis. *Pharmacoeconomics*, 2001, 19(1): 33-47.

BUTTGEREIT F, BURMESTER GR, SIMON LS. Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *American Journal of Medicine*, 2001 110: 13-19.

CAIRNS JA. The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. *Canadian Journal of Cardiology*, 2007, 23(2): 125-131.

CANNON CP et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet*, 2006, 368(9549): 1771-1781.

CARILLO-JIMENEZ R, NURNBERGER M. Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 170: 553-554.

CARVALHO WA, CARVALHO RDS, SANTOS FR. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2004, 54(3): 448-464.

CATELLA LF, CROFFORD LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *American Journal of Medicine*, 2001, 110:28-32.

Silva, P. C; Perassolo, M. S., Suyenaga, E. S./Revista Eletrônica de Farmácia Vol 7(2), 14 - 33, 2010.

CHAHADE WH, GIORGI RDN, SZAJUBOK JCM. Anti-inflamatórios não hormonais. *Einstein*, 2008, 6(1): 166-174.

CHAN CC et al. Rofecoxib [VIOXX, MK-0966, 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor – pharmacological and biochemical profiles. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1999, 290: 551-560.

CRAIG CR, STITZEL RE. *Farmacologia moderna com aplicações clínicas*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

CURVÊLLO VP, OKAMOTO T, MILANEZI LA. Efeito do anti-inflamatório não esteroidal Rofecoxib (Vioxx®) no processo de reparo ósseo em tíbias de ratos estressados: estudo microscópico. *Revista Gaúcha de Odontologia*, 2008, 56(3): 309-314.

DAHL V, AEDER JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2000, 44: 1191-1203.

EMERY P. Cyclooxygenase-2: a major therapeutic advance? *American Journal of Medicine*, 2001, 110: 42-45.

FENDRICK AM. et al. Role of initial NSAID choice and patient risk factors in the prevention of NSAID gastropathy: a decision analysis. *Arthritis & Rheumatism*, 2002, 47: 36-43.

FITZGERALD GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, 2(11): 879-890.

PATRONO C. The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 345: 433-442.

FOLLADOR W, CHINZON D, CHAHADE WH. Estudo farmacoeconômico de AINEs não seletivos versus celecoxibe. *Revista Brasileira de Medicina*, 2009, 61(10):665-671.

GARG R et al. Cyclooxygenase (COX) inhibitors: a comparative QSAR study. *Chemical Reviews*, 2003, 103: 703-731.

Silva, P. C; Perassolo, M. S., Suyenaga, E. S./Revista Eletrônica de Farmácia Vol 7(2), 14 - 33, 2010.

GUTTHANN SP, GARCIA RLA, RAIFORD DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology*, 1997, 8(1): 18-24.

HARRIS CJ, BRATER DC. Renal effects of cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *Current Opinoin in Nephrology and Hypertension*, 2001, 10: 603-610.

KAM PCA, SO A. COX-3: uncertainties and controversies. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 2009, 20: 50-53.

KNOWLES S, SHAPIRO L, SHEAR NH. Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of "sulfa" allergy. *Drug Safety Journal*, 2001, 24: 239-247.

KOROLKOVAS A. *Dicionário terapêutico Guanabara*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004/2005. _____ . *Dicionário terapêutico Guanabara*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008/2009.

KUMMER C L, COELHO TCRB. Anti-inflamatórios não esteroides inibidores da ciclooxigenase-2 (cox-2): aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2002, 52(4): 498-512.

LAZZARONI M, BATTOCCHIA A PORRO GB. COXIBs and non-selective NSAIDs in the gastroenterological setting: what should patients and physicians do? *Digestive and Liver Disease*, 2007, 39: 589-596.

LIPSKY PE. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160: 913-920.

MICHELIN AF et al. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 2006, 15(4): 321-332.

NUSSMEIER NA, WHELTON AA, BROWN MT. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 352(11) 1081-1091.

ORLYVARDENY P, SCOTT D, SOLOMON MD. Cyclooxygenase-2 inhibitors, nonsteroidal anti – inflammatory drugs, and cardiovascular risk. *Cardiology Clinics*, 2008, 26: 589-601.

Silva, P. C; Perassolo, M. S., Suyenaga, E. S./Revista Eletrônica de Farmácia Vol 7(2), 14 - 33, 2010.

PERAZELLA MA, TRAY K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Medicine*, 2001, 111: 64-67.

PERRUZZI L et al. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of COX-2 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet*, 1999, 354(9190): 1615.

ROSÁRIO NA, RIBEIRO AC. Achados clínicos da sensibilidade a analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2000, 46(3): 201-206.

SANTOS JL et al. Síntese e modelagem molecular do novo derivado indolinônico como candidato a anti-inflamatório COX-2 seletivo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas*, v, 2007, 28(2): 235-240.

SCHNITZER TJ. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors: are they safe? *American Journal of Medicine*, 2001, 110: 46-49.

SCHONBECK U. et al. Augmented expression of COX-2 in human atherosclerotic lesions. *American Journal of Pathology*, 1999, 155: 1281-1291.

SILVERSTEIN FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. non-steroidal anti-inflammatory drugs of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study – a randomized controlled trial. Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. *JAMA*, 2000, 284(10): 1247-1255.

SIMON LS et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 282(20): 1921-1928: .

SINGH G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *American Journal of Therapeutics*, 2000, 7: 115-121.

SJODAHL R. Extent, mode and dose dependence of anticancer effects. *American Journal of Medicine*, 2001, 110: 66-69.

SMINIA P et al. COX-2 inhibitors act as radiosensitizer in tumor treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2005, 59: 272-275.

Silva, P. C; Perassolo, M. S., Suyenaga, E. S./Revista Eletrônica de Farmácia Vol 7(2), 14 - 33, 2010.

TILLEY SI, COFFMAN TM, KOLLER BH. Mixed messages modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *The Journal of Clinical Investigation*, 2001, 108: 15-23.

WANNMACHER L. Inibidores seletivos de ciclooxigenase-2 revisitados um ano depois. *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados*, 2005, 2(2): 1-6.

BREDEMEIER M. Anti-inflamatórios não esteroides: uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2. *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados*, 2004, 1(2): 1-6.

WHELTON A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *American Journal of Medicine*, 2001, 110: 33-42.

WIJEYARATNE SM et al. Differences in the detection of cyclo-oxygenase 1 and 2 proteins in symptomatic and asymptomatic carotid plaques. *British Journal of Surgery*, 88: 951-957.

YAKSH TL et al. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *The Journal of Neuroscience*, 2001, 21: 5847-5853.

YU, Ying, FUNK CD. A novel genetic model of selective COX-2 inhibition: comparison with COX-2 null mice. *Prostaglandins & other Lipid Mediators*, 2007, 82:77-84.

ZARRAGA IGE, SCHWARZ ER. Coxibs and heart disease. What we have learned and what else we need to know. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, 49(1): 1-147.