REVISTA SAÚDE DOS VALES

ISSN: 2674-8584 V.1 - N.1 – 2019 (Páginas 301-327)

RISCOS GERADOS PELA INIBIÇÃO SELETIVA DA CICLOXIGENASE-2

RISKS GENERATED BY THE SELECTIVE INHIBITION OF CYCLOOXYGENASE-2

[1]Bárbara Alves Abrantes

Acadêmica do 9° Período do Curso de Farmácia da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC Teófilo Otoni-MG – Email: barbara.abrantes@hotmail.com

[2]Michelle Ferreira Laube

Acadêmica do 9° Período do Curso de Farmácia da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC Teófilo Otoni-MG – Email: michellelaube@outlook.com.br

[3]Daniel de Azevedo Teixeira

Possui graduação em Farmacia pela Fundação Percival Farquhar-UNIVALE (2004). Mestre em Ciências biológicas (UNIVALE). Doutor em Biocombustíveis. Coordenador e professor do curso de Farmácia. Email: danielteixeira@unipacto.com.br

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroides são uma das classes de medicamentos mais utilizadas no mundo. A finalidade deste trabalho é discutir o uso clínico dos AINEs, avaliando o risco cardiovascular dos inibidores seletivos da cicloxigenase-2. Trata-se de uma pesquisa de caráter qualitativo, o levantamento bibliográfico se deu por utilização de livros de Fisiologia e Farmacologia, bases de dados Scielo, Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde e Medline. A cicloxigenase (COX) possui duas isoformas: COX-1 e COX-2. A Primeira está relacionada com a homeostase do organismo, já a COX-2 possui importante papel na inflamação e percepção da dor. Há uma grande discussão entre a inibição seletiva ou não da COX. A inibição seletiva da COX-2 surgiu com a intenção de cessar com os efeitos gastrintestinais, mas acabou associando-se a sérios eventos cardiovasculares. Diante aos indícios e incertezas, é recomendado que a prescrição desses fármacos sejam voltadas para

pacientes de alto risco gastrintestinal. Na ausência de pacientes com esse quadro clínico a farmacoterapia deve ser instituída com cuidado, ao mesmo tempo, a Atenção Farmacêutica deve ser realizada pelo Farmacêutico. Os efeitos tóxicos dos Coxibes ainda não foram completamente esclarecidos, por conseguinte, maiores estudos são necessárias para que se estabeleça a segurança dessa classe.

Palavras-chave: Cicloxigenase-2; Anti-inflamatórios não-esteroidais; Doenças cardiovasculares; Efeitos adversos.

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are one of the most widely used drug classes in the world. The purpose of this paper is to discuss the clinical use of NSAIDs, assessing the cardiovascular risk of cyclooxygenase-2 selective inhibitors. It is a qualitative research, the bibliographical survey was made using the books of Physiology and Pharmacology, databases Scielo, Virtual Library of the Ministry of Health and Medline. COX has two isoforms: COX-1 and COX-2. The former is related to the body's homeostasis, since COX-2 plays an important role in inflammation and pain perception. There is a great discussion between selective or non-COX inhibition. The selective inhibition of COX-2 arose with the intention of ceasing with the gastrointestinal effects, but ended up being associated with serious cardiovascular events. In the face of the signs and uncertainties, it is recommended that the prescription of these drugs be directed to high-risk gastrointestinal patients. In the absence of patients with this clinical condition the pharmacotherapy should be instituted with care, at the same time, the Pharmaceutical Care should be performed by the Pharmacist. The toxic effects of Coxibes have not yet been fully elucidated, therefore further studies are needed to establish the safety of this class.

Keywords: Cyclooxygenase-2; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Cardiovascular diseases; Adverse effects.

1 Introdução

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) são uma das classes de fármacos mais difundidas em todo mundo. (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014). Desde os primeiros relatos de reações causadas por anti-inflamatórios não esteroidais seletivos da cicloxigenase-2 iniciou-se uma busca constante em criar um medicamento que sanasse os efeitos gerados por essa classe. Nos últimos anos, a segurança dos AINEs tem sido discutida, principalmente dos inibidores seletivos da COX-2, uma vez que, podem acarretar efeitos cardiovasculares ao paciente. Esses riscos levaram a retirada de alguns desses fármacos do mercado.

A administração desta classe de anti-inflamatórios é feito sem os devidos cuidados por parte dos pacientes. Embora apresente várias reações nocivas, ainda há uma parcela de profissionais que os prescrevem sem necessidade, já que, não são todos que realizam uma anamnese completa e rica em detalhes. Ainda há lacunas relacionado a inativação desses efeitos, visto que, a inibição de uma ou ambas isoenzimas causam efeitos indesejáveis. A administração desses fármacos deve ser cautelosa em pacientes que possuem problemas cardiológicos e renais, já que estudos feitos atestam complicações nessa categoria. É exatamente por esse motivo que os medicamentos sintetizados precisam ser analisados minuciosamente antes de serem comercializados, a fim de evitar danos aos usuários. No Brasil, um estudo realizado no Paraná, mostrou que 60% dos indivíduos que procuravam a unidade de saúde faziam uso diário de AINEs, e que 46,7% utilizavam essa classe sem prescrição médica. (BATLOUNI, 2010; VILETTI; SANCHES, 2009).

Em 2001, nos Estados Unidos, o Celebrex® (celecoxibe) e o Vioxx® (rofecoxibe) estão entre os dez medicamentos mais vendidos em farmácias comunitárias, o que corresponde a um custo global para os consumidores de, respectivamente, US$ 2,387. 2 milhões e US$ 2,026.2 milhões. Em outro estudo realizado nos Estados Unidos, constatou 6 óbitos para cada 100.000 habitantes, números superiores aos causados por câncer cervical no país. (The National Institute for Health Care Management – NIJCM, 2002; CURTISS, 2002). A fim de reduzir essa toxicidade, foi sintetizada uma classe de AINE mais seletiva, que inibem preferencialmente a COX-2. Mas o custo desses medicamentos é muito maior do que dos analgésicos comuns. Portanto seu custo/benefício deve ser analisado. Como a maioria dos

anti-inflamatórios não precisam de prescrição para serem adquiridos, eles acabam sendo usados de forma indiscriminada, podendo assim gerar problemas de saúde ao usuário.

Apesar destes medicamentos apresentarem efeitos nocivos, alguns estudos revelam melhoria na qualidade de vida em doentes com osteoartrite tratados com estes fármacos**.** Nas últimas décadas, têm surgido novos efeitos adversos relacionados a essa classe, os mais conhecidos estão relacionados ao sistema cardiovascular. Em 1999 o rofecoxibe foi lançado no mercado, mas devido aos eventos cardiovasculares causados, como Infarto agudo do miocárdio (IAM) foi retirado do mercado em 2004. No ano seguinte após a análise de dados, houve a suspensão do AINE valdecoxibe, também COX-2 seletivo, e inclusão de detalhes nas bulas dos medicamentos da mesma classe. (CASTIER; KLUMB; ALBUQUERQUE, 2013). Diante dos efeitos gerados por essa classe torna-se imprescindível a anamnese correta do paciente, sobre seu histórico antes de prescrever um AINE.

Ao observar os inúmeros casos de pacientes acometidos por efeitos indesejáveis dos anti-inflamatórios seletivos da COX-2 e a retirada de alguns desses medicamentos do comércio, notou-se a necessidade de elaborar um projeto de pesquisa com ênfase nos eventos cardiovasculares e suas causas, bem como relacionar fármacos de mesma classe. Desde a criação da classe dos coxibes, diversos estudos como VIGOR (BOMBARDIER *et al*., 2000) e MEDAL (CANNON *et al*., 2006) foram desenvolvidos a fim de compreender e comparar os efeitos colaterais causados por eles.

Através dessa pesquisa ficaram evidentes os riscos para saúde gerados pelo uso indiscriminado de AINEs seletivos da COX-2. A mesma apresenta os pacientes predispostos a desenvolverem eventos cardiovasculares com o uso desses fármacos. Devido ao grande número de pessoas usuárias de Coxibes, os medicamentos pertencentes a essa classe passaram a ter necessidade de prescrição, a fim de reduzir seu consumo incorreto. O Farmacêutico se encaixa justamente na atenção Farmacêutica realizada ao paciente no momento da compra do medicamento. O profissional deve questioná-lo quanto à enfermidade que apresenta, caso a prescrição seja para meses de tratamento.

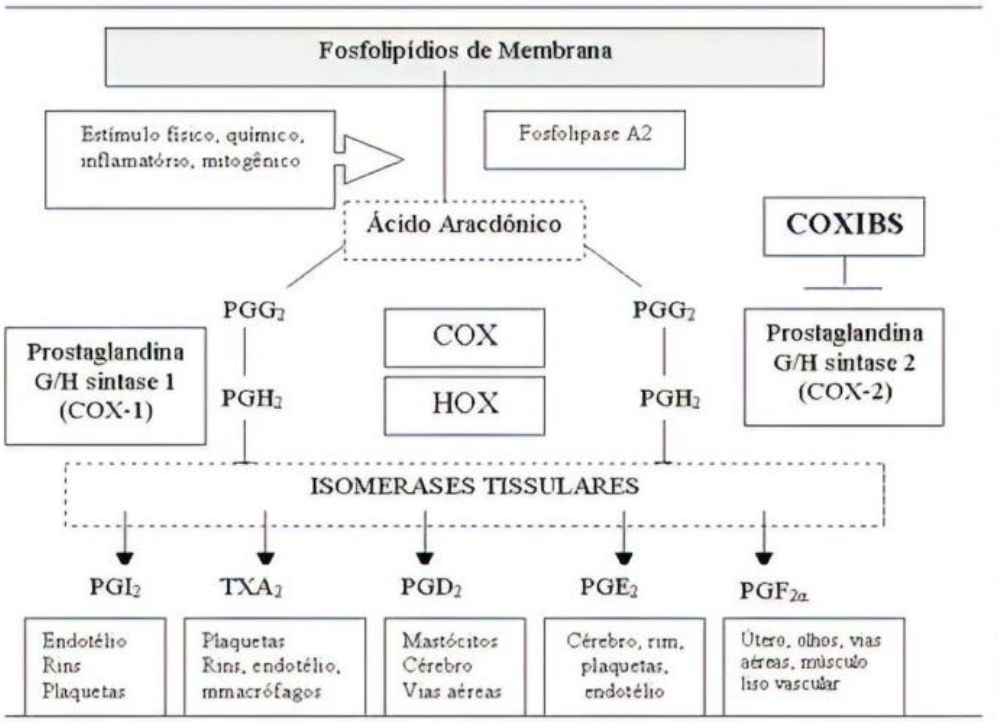
Partindo do que é relatado em pesquisas científicas (TRELLE *et al*., 2011; TAVARES, 2012) a respeito da utilização de AINEs seletivos, e levando em consideração o uso descontrolado dessa classe de medicamentos e seus efeitos colaterais, o presente trabalho pretende realizar uma discussão acerca das complicações cardiovasculares causadas pelo uso

de anti-inflamatórios não esteroidais seletivos para a COX-2, determinando seus efeitos mais recorrentes. Trata-se de uma pesquisa de cunho qualitativo, com levantamento de dados em livros de Farmacologia, artigos e revistas científicas e banco de dados bibliográficos como: Scielo Brasil, PubMed, Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde e Medline.

2 Síntese de Prostanóides

O ácido araquidônico é um ácido graxo com 20 carbonos constituinte dos fosfolipídeos de membrana e é liberado a partir da enzima fosfolipase A2, que pode ser ativada por diversos estímulos (químico, inflamatório, traumático, mitogênico). Esse ácido é convertido pela ciclooxigenase, nos compostos intermediários prostaglandina (PGG2) e prostaglandina (PGH2), ou pode ser convertido em Lipoxigenase (LOX), que por sua vez produzirá os leucotrienos. (GUYTON; HALL, 2017)

Figura 1. Produção de prostanóides (tromboxanos (TXA2) e prostaglandinas) a partir do metabolismo do ácido araquidônico.



Fonte: Adaptada de FITZGERALD *et al*. (2001).

Uma vez liberado, o ácido araquidônico pode ser convertido a vários compostos biologicamente ativos pela ação inicial da enzima COX-1 ou COX-2, e sequencialmente por outras enzimas tecido-específicas, e também por mecanismos não enzimáticos. Os prostanóides produzidos (PGE2, PGF2, PGD2, PGI2 e TXA2) exercem seus principais efeitos pela ativação de receptores 7-transmembrana. (MENDES *et al*., 2012).

As prostagladinas E2 e I2 são potentes vasodilatadores, sendo induzidos por mediadores como bradicinina e histamina podendo assim aumentar a permeabilidade. (WILLIAMS; PECK, 1977). Por essa potencialização, essas PGs também estão envolvidas na hiperalgesia. (FERREIRA,1980). Em 1971, Sr. John Vane e Cols estudando a atividade anti-inflamatória, chegaram a conclusão de que a ação da COX estaria ligada a capacidade do fármaco de inibir a produção de prostaglandina E (PGE). Nos anos 90, duas isoformas da cicloxigenase (COX) foram descobertas, receberam o nome de COX-1 e COX-2. Estima-se que cerca de 60% de suas estruturas são semelhantes. Estas enzimas diferenciam-se principalmente em seus modelos de expressão celular, uma vez que a COX-1 é expressa constitutivamente, enquanto que a COX-2 é induzida. Entretanto as duas isoenzimas podem ser induzidas em certas situações. (CARVALHO, W; CARVALHO, R; RIOS-SANTOS, 2015). Diante dessa teoria, acreditava-se que a inibição da COX-1 geraria efeitos gastrintestinais indesejados, e a inibição da COX-2 responderia pelos efeitos terapêuticos (MITCHELL, 1993). Após estudos foi concluído que a COX-1 também tem participação em condições patológicas como a inflamação e a COX-2 tem participação aumentada em processos inflamatórios. (FITZGERALD, 2001, 2002, 2003, 2004).

Diante do exposto sobre as isoformas da COX, houve a sintetização de medicamentos seletivos da COX-2, visando evitar a ocorrência de efeitos gastrintestinais. (KUMMER; COELHO, 2002). Essas isoformas apresentam sequência genética diferente para cada isoforma. Há uma distinção no sistema de regulação de genes. (DUBOIS, *et al*., 1998).O sítio de ligação da isoforma COX-2 é cerca de 25% maior que o da COX-, além de possuir local de ligação secundário e sítio catalítico. Isso facilita a síntese de agentes bloqueadores da COX-2. (BROOKS *et al*., 1999). Na inflamação a COX-2 apresenta aumento discreto de 2 a 4 vezes na sua expressão. (FITZGERALD, 2001, 2002, 2003, 2004). Além do ácido araquidônico, a COX-2 também é capaz de agir no metabolismo de outras substâncias como: ácido linolênico e ácido linolêico. (HARRIS; BREYER, 2001).

Esses compostos possuem grupos sulfonamidas responsáveis pela seletividade sobre a COX-2.Os inibidores seletivos da COX-2 diferem-se dos outros anti-inflamatórios pelo fato de apresentarem um grupamento a menos de ácido carboxílico em sua estrutura, o que confere a ele seletividade à enzima COX-2. Na isoforma COX-2 há a substituição da isoleucina nas posições 434 e 523 por valina. Com isso ocorre o 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. (CRAIG; STITZEL, 2005). Acredita-se, que a seletividade dos AINEs para a enzima COX-2 é responsável pelos efeitos cardiovasculares, supostamente devido a um desequilíbrio na ação das COX-1 e COX-2. Os projetistas moleculares buscaram a síntese de AINEs com potente seleção da COX-2, com o propósito de cessar os eventos adversos.

3 Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais

Os eicosanoides são mediadores fundamentais no processo da inflamação. Eles são produzidos a partir de percursores fosfolipídicos por via da COX ou LOX. (SMITH; DEWITT; GARAVITO, 2000). A via da LOX dá origem aos leucotrienos. Já o produto resultante da COX são os prostanóides, que é uma classe de lipídeos que engloba as cinco prostaglandinas, com funções importantes na fisiologia e fisiopatologia da inflamação. (KHANAPURE *et al*., 2007). O ácido araquidônico é um precursor da síntese das prostaglandinas. Ele passa a ser liberado devido a ação da enzima fosfolipase A2 e convertido em eicosanoides. A COX pode agir no ácido araquidônico por duas reações. Na primeira a COX converte o ácido em prostaglandina G2 e na segunda reação a peroxidase reduz a prostaglandina G2 em prostaglandina H2. (RAO; KNAUS, 2008). Os produtos finais vão então ativar os receptores prostanóides acoplados à proteína G ou interagir com outros receptores nucleares, assumindo funções fisiológicas específicas. (ROUZER; MARNETT, 2009).

As duas reações da COX, estão funcionalmente interligados. Assim, a reação da COX acontece no interior da enzima e a reação da POX age num local ativo perto da superfície da proteína, que contém um grupo heme. A POX não depende da COX, mas depende

diretamente da POX e seu grupo heme para que possa ocorrer a oxidação com liberação de dois elétrons. (SMITH; DEWITT; GARAVITO, 2000). A COX-1 é expressa na maioria dos tecidos. (RAO; KNAUS, 2008). Ela tem funções de manutenção da homeostase dos tecidos ou pela produção de PGs presentes em variados processos, como a citoproteção gástrica, a agregação plaquetária ou a auto-regulação do fluxo sanguíneo renal, não agindo no processo inflamatório. (RANG *et al*., 2016). A COX-2 é expressa em resposta a estímulos inflamatórios, podendo ser induzida numa grande variedade de células e tecidos, incluindo o endotélio vascular, osteoclastos, monócitos e macrófagos. (RAO; KNAUS, 2008).

As COX-1 e 2 estão presentes no retículo endoplasmático das células. Mas a COX-2 existe em maior concentração dentro do núcleo, isso leva a possibilidade de que os produtos sintetizados possam afetar acontecimentos nucleares através de receptores presentes no núcleo. (SMITH; DEWITT; GARAVITO, 2000). Os prostanóides têm importante função de manter a homeostase local do organismo. Essa classe é importante no processo de inflamação aguda,pois funcionam como mediadores do processo inflamatório, causando assim a resposta inflamatória. (KAWADA, 2012).

As PGs têm ação sobre o sistema gastrointestinal, cardiovascular, pulmonar, renovascular, sistema imune, reprodutor e nervoso. Já o Tromboxano A2 causa agregação plaquetária e vasoconstrição, a Prostaglandina D2 e Prostaglandina I2 são substâncias vasodilatadoras e inibem a agregação plaquetária. A Prostaglandina F2 α causa contração uterinas em humanos, e a Prostaglandina E2 está presente nas respostas inflamatórias e é um mediador da febre. Esta é a PG mais complexa, uma vez que atua em vários receptores, nomeadamente os receptores EP1, EP2 e EP3. (ANTMAN *et al*., 2007).

Tendo como base a literatura e resultados de metanálises, percebe-se que a COX-2 está presente em órgãos como rins e cérebro, há também seu envolvimento na pressão arterial, devido a retenção de eletrólitos. (BEEJAY; WOLFE, 1999; POPE; ANDERSON; FELSON, 1993). Após análise de diversos estudos pôde-se perceber que a COX-1 possui ação protetora quando se diz respeito ao sistema cardiovascular. Assim sendo, os AINEs que bloqueiam seletivamente a COX-2 não realizam esse efeito cardioprotetor.

Os riscos de eventos cardiovasculares gerados pelos AINEs seletivos continuam sendo um tema de grande debate, já que, após a retirada do rofecoxibe do mercado, os resultados dos estudos não conseguem demonstrar com propriedades se a inibição seletiva da COX 2

seria o gatilho para causar doenças cardiovasculares. O fato de o rofecoxibe inibir com mais seletividade a COX 2 do que os outros Coxibes, e possuir sua estrutura química única, leva a crer que seus efeitos colaterais possam não estar ligados à inibição seletiva da COX 2 e sim à sua farmacocinética. Apesar das diversas metanálises e estudos clínicos randomizados a respeito dos riscos gerados pela classe, ainda não se pode afirmar que os Coxibes geram riscos cardiovasculares, pois até a atualidade os estudos não conseguiram preencher as lacunas, demonstrando em seus resultados que o problema causador dos eventos cardiovasculares dos pacientes que fazem uso de inibidores seletivos não podem ser baseados exclusivamente na inibição seletiva da COX 2.

4 Avaliação da Eficácia e Segurança dos Coxibes

A *Food and Drug Administration* (FDA) uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos analisou "os efeitos dos inibidores seletivos de COX-2, e permitiu a comercialização dessa classe, seguindo recomendações. As embalagens devem conter avisos de seus efeitos, além de outras medidas que restrinjam seu uso". (OKIE, 2005, p.1283-1285).

Em 1999 os Coxibes foram lançados no mercado. (ABRAHAM *et al*., 2007). Em 2001 as vendas do Rofecoxibe atingiram US$ 2,5 bilhões em 80 países. (MITCHEL; WARNER, 2006). Lumiracoxibe e Etoricoxibe surgiram como a segunda geração dos Coxibes. (AMER *et al*., 2010). Apesar do grande e rápido sucesso dos Coxibes, ensaios controlados mostraram que eles podem aumentar o risco de complicações cardiovasculares. (CHAN *et al*., 2009). Afetando aproximadamente de 1%–2% de pacientes por ano incluídos em ensaios controlados e randomizados. Devido a esses dados o rofecoxibe foi retirado do mercado em 2004, um ano após houve também a retirada do valdecoxibe. (FITZGERALD, 2001, 2002, 2003, 2004). O rofecoxibe causou aproximadamente 28 mil infartos do miocárdio e mortes súbitas nos Estados Unidos entre 1999 e 2003. (HORTON, 2004). Estudos indicam que o rofecoxibe e celecoxibe juntos tenham causado mais de 26 mil mortes nos cincos primeiros anos de sua liberação no mercado americano. (VAITHIANATHAN *et al*., 2009).

Desde a retirada do rofecoxibe a imprensa começou a debater a segurança dos Coxibes. (TOPOL, 2004). É importante ressaltar que os Coxibes mesmo que causem em menor grau efeitos no sistema digestório, não estão desprovidos de tais efeitos. Essa classe

relaciona-se com a redução da cicatrização em pessoas que apresentam úlceras, bem como a diminuição da proteção contra microrganismos para a corrente sanguínea. (FRANCO *et al*., 2006). Em um estudo observacional demonstrou-se que já tiveram ulceras e complicações gastrintestinais relacionadas ao uso de anti-inflamatórios tradicionais podem ter os mesmos efeitos adversos que os inibidores seletivos da COX-2. (HSIANG *et al*., 2010). Ainda há o risco de úlceras gástricas, ele foi apenas reduzido. (DAI; STAFFORD; ALEXANDER, 2005).

No Brasil somente o celecoxibe e o etoricoxibe são comercializados, ambos com retenção de receita médica. (BRASIL, 2008). O Valdecoxibe (Bextra®) da Pfizer® foi aprovado pela FDA para comercialização nos Estados Unidos da América (EUA), em novembro de 2001, mas apenas em março de 2003 pôde ser comercializado. (FDA- Food and Drug Administration, 2018). Em 2002, o Etoricoxibe (Arcoxia®) da Merck é aprovado e lançado no mercado Europeu, (FITZGERALD, 2001, 2002, 2003, 2004). O Lumiracoxibe foi comercializado na União Europeia em 2006, com nome comercial Prexige®, mas não obteve autorização para entrar no mercado dos EUA. (BURTON, 2007). Em 2000, o estudo VIGOR aponta um aumento na ocorrência de eventos cardiovasculares graves nos pacientes usuários de Rofecoxibe, comparados aos que fazem uso de Naproxeno. (BOMBARDIER *et al*., 2000).

Quadro 1: Coxibes, datas de aprovação e retirada do mercado.

Coxibe	**Data de aprovação**	**Nome comercial**	**Locais de comercialização**	**Data de retirada do mercado**
Celecoxib	1998	Celebrex®	EUA/UE	_____
Rofecoxib	1999	Vioxx®	EUA/UE	Dezembro de 2004
Valdecoxib	2001/2003	Bextra®	EUA/UE	Abril de 2005
Etoricoxib	2002	Arcoxia®	UE	_____
Parecoxib	2002	Dynastat®	UE	_____
Lumiracoxib	2006	Prexige®	UE	Dezembro de 2007

Fonte: Adaptado de TAVARES (2012).

Segundo pesquisas, o uso crônico de Coxibes pode acarretar eventos cardiovasculares e tromboembolíticos. (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008). Prostaglandina I2 é um vasodilatador potente que também inibe a agregação de plaquetas, adesão de leucócitos e proliferação das células musculares lisas vasculares. Há um efeito contrário causado pelo tromboxano A2, que provoca a agregação de plaquetas, vasoconstrição e proliferação vascular. Sendo assim, o equilíbrio entre o tromboxano A2 e a Prostaglandina I2 é fundamental para manter a homeostase do sistema cardiovascular. (CARVALHO, M *et al*., 2001).

Passou-se a perceber a necessidade de investigar a importância do equilíbrio entre TXA2 e PGI2 após estudos feitos com o ácido acetilsalicílico (AAS). Essa última inibe a COX-1 de forma irreversível, por meio da acetilação do sítio ativo da enzima. O AAS inibe de forma irreversível a metabolização do ácido araquidônico pela COX-1 plaquetária. Portanto o AAS reduz a síntese de TXA2 pela plaqueta com mínimo efeito na produção de PGI2 pelas células endoteliais. Essa condição gera um ambiente antitrombótico. A utilização diária de baixas doses desse fármaco em pacientes de risco reduz a ocorrência de eventos trombóticos. (NYMAN; LARSSON; WALLENTIN, 1992).

O TXA2 apresenta potencial agregador plaquetário, vasoconstritor, além de estimular a proliferação de músculo liso. Ele se eleva em síndromes de ativação plaquetária. (CATELLA-LAWSON; CROFFORD, 2001). Contrabalançando o TXA2, a formação de eicosanóides em síndromes de ativação plaquetária parece promover a produção de PGI2, que por sua vez possui ação vasodilatadora e antiagregante. (FITZGERALD, 2001, 2002, 2003, 2004). Foi descoberto que a força exercida pelo fluxo sanguíneo na parede do vaso induz a expressão da COX-2 nas células endoteliais e que substanciais quantidades de prostaglandinas endoteliais resultam da ação da COX-2. (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014). Os inibidores seletivos da COX-2 inibem a produção de PGI2, mas não apresentam efeitos na produção de TXA2 plaquetário. (LIPSKY, 2001). O desequilíbrio de fatores pró-trombóticos geram agregação plaquetária e vasoconstrição. (EMERY, 2001).

Somente em 2001, após dois anos da revisão e aprovação do Rofecoxibe no mercado, o *Arthritis Advisory Committee*, da FDA (EUA), reuniu-se para discutir os riscos

cardiovasculares gerados pelo Rofecoxibe. Não obstante haver evidências clínicas justificando as necessidades de um estudo específico que trate da avaliação dos possíveis riscos cardiovasculares dos coxibes, lamentavelmente não houve recomendação do órgão regulador para que o estudo fosse realizado. A Merck divulgou inúmeros artigos e simpósios para desacreditar as discussões sobre os riscos cardiovasculares do rofecoxibe. A Merck lucrou muito com a venda de Coxibes. Acumulou cerca de 10 bilhões de dólares em todo o mundo. É incontestável que o interesse comercial da empresa excedeu a preocupação com a cardiotoxicidade do fármaco. (TOPOL, 2004).

Observou-se que o FDA, órgão responsável pela comercialização de medicamentos, não teve comprometimento com a população, visto que, somente após dois anos do lançamento do rofecoxibe no mercado, ele se disponibilizou a fazer reuniões visando discutir os potenciais riscos da droga. De 1999 até 2004 a Merck investia demasiadamente em publicidade direta ao consumidor, afirmando a segurança do Rofecoxibe. Diante disso, o órgão responsável FDA que possui autoridade para vetar tais campanhas, não o fez. Atitude que poderia ter sido tomada, já que, não havia sido concluída a segurança do Rofecoxibe. Percebe-se, portanto, a falta de participação ativa no zelo com o paciente por parte da indústria e órgãos governamentais, sendo que a mesma deveria visar em primeiro lugar a saúde, e não somente a lucratividade.

Há sempre a busca da síntese de novos medicamentos com a intenção de sanar efeitos adversos, e para que esses fármacos sejam lançados no mercado há uma série de testes a serem realizados. Para que um medicamento seja distribuído a população, dentre outros requisitos, a indústria precisa dispor de meios financeiros para a condução de estudos referentes à droga. Mas muitas vezes mesmo dispondo desse fundo, o dinheiro não é investido da forma correta. E o paciente, que deveria ser pensado primeiramente, dá lugar à lucratividade.

5 Intervenção Farmacêutica na administração dos AINEs inibidores seletivos da COX-2

O uso indiscriminado de medicamentos é preocupante, e com os AINEs esta preocupação não é diferente, já que podem agravar a condição do paciente. Esse cenário

indica a necessidade da atuação do Farmacêutico, principalmente quanto à introdução da Farmácia Clínica. A classe dos AINEs é uma das mais utilizadas atualmente, essa utilização em larga escala pode gerar ou intensificar riscos ao paciente. Nesse sentido, o Farmacêutico pode desenvolver um papel relevante na farmacoterapia, por meio da Atenção Farmacêutica, a fim de obter sucesso no tratamento do paciente. (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014). O uso desregrado dos AINEs inibidores seletivos da COX- 2 pode ser reduzido com a identificação das possíveis interações entre medicamentos e/ou alimentos, avaliação do risco/benefício do fármaco em questão, fornecimento de orientações ao paciente e aos colegas profissionais da saúde quanto ao uso do medicamento, análise da enfermidade do paciente, doenças pregressas, relacionando assim a prescrição com a condição atual do paciente. Diante desse serviço prestado pelo profissional, o mesmo pode julgar necessário ou não a utilização do AINE.

Os pacientes que mais sofrem com os efeitos adversos dos AINES inibidores seletivos da COX-2 são os que já possuem algum distúrbio cardiovascular, visto que, esses medicamentos facilitam a ocorrência de infartos e complicações cardiovasculares. (RODRIGUEZ; TACCONEL; PRATIGNANI, 2008). O Farmacêutico torna-se um profissional de suma importância na área da saúde, pois pode evitar o desenvolvimento ou agravo de problemas cardiovasculares, promovendo a utilização racional dos fármacos garantindo assim a qualidade de vida do paciente.

6 Estudos clínicos referentes aos riscos cardiovasculares dos AINEs seletivos da COX 2

Alguns estudos experimentais e clínicos sugeriram uma provável relação entre inibidores da COX-2 e o aumento do risco cardiovascular. (RODRIGUEZ; TACCONEL; PRATIGNANI, 2008; KEARNEY *et al*., 2006). Os resultados desses estudos clínicos, que usaram diferentes inibidores da COX-2, foram inconsistentes e é provável que o estado de risco basal do paciente seja relevante. (BATLOUNI, 2010; NYMAN; LARSSON; WALLENTIN, 1992).

A tabela 1 foi elaborada com base em uma metanálise observacional que incluem um número de 87(oitenta e sete) estudos contendo mais de 27 milhões de pessoas. (ARIAS *et al*.,

2018). A tabela apresenta a porcentagem dos riscos gerados por alguns Coxibes. Pode-se perceber que o Rofecoxibe esteve envolvido na maioria dos riscos, resultado que é sustentado por pesquisas como o estudo VIGOR e uma metanálise observacional que foi fundamentada em estudos de coortes e caso-controle, publicada pelo jornal de Farmacologia Clínica. (ARIAS *et al*., 2018).

Tabela 1: Comparação dos efeitos dos Coxibes baseado em estudos observacionais, de coorte e caso-controle.

Drogas	**Risco cerebrovascular (%)**	**Risco cardíaco (%)**	**Risco vascular (%)**	**Morte por eventos cardiovasculares (%)**	**Outros eventos cardiovasculares (%)**
Rofecoxibe	100	100	100	100	100
Celecoxibe	75,6	78,1	48,2	80,2	86,5
Eto ricoxibe	92,7	94,1	92,5	Não estimável	21,4
Valdecoxibe	74,3	98,5	Não estimável	Não estimável	80,9

Fonte: Adaptado de ARIAS, (2018).

O estudo *Vioxx Gastroinstestinal Outcomes Research Study* (VIGOR) comparou os efeitos do rofecoxibe com o naproxeno em 8.076 pacientes com artrite reumatóide. Observou-se uma maior incidência de infarto do miocárdio com rofecoxibe (0,4%/ano), comparado com naproxeno (0,1%/ano). (BOMBARDIER *et al*., 2000). Foi realizada uma análise de diversos estudos publicados que comparassem o rofecoxibe com placebo ou outros AINEs (num total de mais de 28.000 doentes de osteoartrite e artrite reumatóide ou outra situação, equivalendo a mais de 14.000 doentes/ano em risco), concluiu-se que o rofecoxibe não se encontrava associado a um excesso de complicações cardiovasculares comparativamente aos outros AINEs, exceto o Naproxeno e que o seu risco seria comparável ao do placebo. (KONSTAM *et al*., 2001). Embora no estudo VIGOR tenha sido relatado o aumento na taxa de infarto do miocárdio em pacientes tratados com rofecoxibe em comparação com naproxeno, essa

diferença pode ter ocorrido em parte devido ao efeito inibidor da agregação plaquetária do naproxeno no esquema posológico utilizado, e não a um efeito adverso do inibidor seletivo. Contudo, estudos epidemiológicos posteriores foram inconclusivos sobre a possível cardioproteção do naproxeno. Outra possível causa seria o fato desses pacientes não estarem administrando juntamente o AAS.

Porém, o grande estudo do APPROVE - *The Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX*, comparou o inibidor seletivo da COX-2, rofecoxibe com placebo. Os resultados refletem principalmente um maior número de infartos do miocárdio e eventos cerebrovasculares isquêmicos no grupo do rofecoxibe. (BRESALIER *et al*., 2005). Entretanto, no *Celecoxib Long-Term Arthrites Safety Study* (CLASS), que incluiu 8.059 pacientes com osteoartrite ou artrite reumatóide, tratados com celecoxibe, ibuprofeno ou diclofenaco não houve diferença estatisticamente significante na incidência de eventos cardiovasculares entre os grupos. (SILVERSTEIN *et al*., 2000).

Em 2006, Kearney e colaboradores publicaram os resultados de meta-análise de 138 estudos randomizados envolvendo AINEs tradicionais e inibidores seletivos da COX-2, comparando-os com placebo e entre si. O desfecho primário foi evento vascular grave, definido como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou morte vascular. Globalmente, em 121 estudos controlados com placebo, ocorreram 216 eventos vasculares em 18.190 pacientes/ano tratados com inibidor seletivo da COX-2 (1,2%/ano), comparados com 112 estudos em 12.639 pacientes/ano no grupo placebo (0,9%/ano), correspondendo a aumento relativo de 42% na incidência de um primeiro evento vascular grave, sem heterogeneidade significante entre os diferentes inibidores seletivos da COX-2. (KEARNEY *et al*., 2006).

Uma metanálise realizada entre 2000 e 2014, analisou 26 estudos relacionados à cardiotoxicidade dos AINEs seletivos da COX-2. Cinco comparações foram feitas neste estudo. Para cada AINE, o AINE de interesse foi comparado com placebo, todos os AINEs não seletivos da COX-2 (ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno), Coxibes (rofecoxibe, celecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe) e Coxibes sem inclusão de rofecoxibe. Rofecoxibe foi o único AINE que mostrou um aumento em infartos do miocárdio. Isso se manteve verdadeiro quando comparado a todos os AINEs. O celecoxibe e o naproxeno mostraram uma diminuição do IAM quando comparados a outros coxibes, entretanto, essa diferença não

existia quando o rofecoxibe foi removido da comparação. O celecoxibe exibiu uma diminuição no AVC quando comparado com todos os AINEs. Nenhuma diferença foi encontrada quando comparada ao placebo, ou quando o rofecoxibe foi removido dos Coxibes. O rofecoxibe exibiu uma incidência maior no acidente vascular cerebral quando comparado com todos os AINEs e outros Coxibes. (GUNTER *et al*., 2017).

Os AINEs moderadamente seletivos como o Celecoxibe não apresentaram diferença significativa quando comparado a outros AINEs. O rofecoxibe foi o único AINE a mostrar um aumento nos efeitos adversos cardiovasculares, como ele possui sua própria estrutura química, é possível que esses efeitos sejam específicos dessa estrutura química específica. O real papel das isoformas da COX ainda necessita de elucidação, pois há uma falta de correlação entre as duas relacionado a seletividade e risco. Contudo, a inibição da COX-2 parece influenciar ainda em eventos cardiovasculares, uma vez que, a COX-1 dispõe de propriedades protetoras. O ideal seria a administração de fármacos que possuem alguma atividade inibitória da COX-1, portanto, para que ocorra um equilíbrio tem-se a opção da utilização do AAS, pois é um fármaco que inibe irreversivelmente a COX-1.

Mesmo com um vasto número de estudos realizados acerca do risco da utilização de AINEs seletivos da COX-2, não são suficientes para determinar a extensão dos eventos adversos cardiovasculares induzidos por AINEs. Vários aspectos precisam ser levados em consideração ao estudar os efeitos causados pela classe.

7 Considerações finais

Ainda há lacunas a serem preenchidas com relação a seletividade dos AINEs, seus efeitos e necessidades de uso. Os inibidores de COX-2 representam um grande avanço terapêutico relacionado a segurança gastrointestinal, porém sua segurança cardiovascular a longo prazo precisa ser garantida. Sugere-se que, indivíduos portadores de artrite reumatóide têm mais tendência a complicações cardiovasculares do que o restante da população, e grande parte desses pacientes está sob terapia de AINEs.

Para que possam ser evitados possíveis efeitos colaterais dos Coxibes, o profissional precisa ter cautela ao prescrever o AINE, sendo necessário considerar o quadro clínico do paciente avaliando-o cuidadosamente, visando sempre administrar a menor dose possível e

durante curto período de tempo, a fim de manter o tratamento seguro. O paciente precisa estar ciente dos riscos potenciais do medicamento. À vista disso, o acompanhamento individual destes usuários por Farmacêuticos pode ser um método para reduzir os riscos ligados à utilização dessa classe. O serviço de Atenção Farmacêutica convém ser realizado de modo que o profissional consiga elucidar as informações necessárias para o paciente a fim de obter sucesso na farmacoterapia e promover o uso racional de medicamentos.

Ainda há controvérsias entre a existência de cardiotoxicidade dos Coxibes. Metanálises e revisões sistemáticas não chegam a um consenso com relação aos riscos de infarto e AVC com AINEs. Devido a essa contradição é interessante o investimento em investigação, de modo a pesquisar as particularidades dos Coxibes com o intuito de compreender melhor as diferenças entre os fármacos desta classe. Outro ponto importante que se precisam aprofundar os estudos é a farmacocinética e farmacodinâmica dos AINEs, essa investigação necessita ser realizada com a intenção de buscar explicações prováveis para os efeitos gerados.

Referências

ABRAHAM, N.S. *et al*. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. **Aliment Phamarcol Ther**, v. 25, n. 8, p. 913-924, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2036.2007.03292.x> Acesso em: 05 fev 2019.

AMER, M. *et al*. Use of nonsteroidal anti-inflamatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. **Cardiology in Review**, v. 18, n. 4, p. 24-12, jul 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20539104> Acesso em: 07 fev 2019.

ANTMAN, E.M. *et al*. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. **Circulation**, v. 115, n. 12, p. 1634-162, mar 2007. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424> Acesso em: 30 jan 2019

ARIAS, L.H.M. *et al*. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v.59, n. 1, p. 55-73, set 2018. Disponível em: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.1302> Acesso em: 25 mar 2019.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 94, n.4, p. 556-563, 2010 Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/v94n4a19.pdf> Acesso em: 08 jan 2019.

BEEJAY,V; WOLFE, M.M. Cyclooxygenase 2 selective inhibitors: panacea or flash in the pan? **Gastroenterology**. v. 117 n. 4, p.1002-1005, 1999.Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500082> Acesso em: 01 maio 2019.

BOMBARDIER, C. *et al*. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. **N Engl J Med.** v. 343, n. 21, p. 1520-1528, nov 2000. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200011233432103> Acesso em: 11 jan 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - **RDC n. 79**, de 4 de novembro de 2008. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0079_04_11_2008.pdf/bd4572fc-c431-4299-91b2-888c91cc9b7f?version=1.0> Acesso em: 01 maio 2019.

BRESALIER, R.S. *et al.* Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. **N Engl J Med**, v. 352, n. 11, p. 1092-1102, mar 2005. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa050493?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov> Acesso em: 27 mar 2019.

BROOKS, P. *et al*. Interpreting the clinical significance of the diferential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. **Rheumatology,** v. 38, n. 8, p. 779-788, 1999.

Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/38/8/779/2898713> Acesso em 16 jan 2019.

BURTON, B. COX 2 inhibitor rejected in North America but retained in Europe. **British Medical Journal**, v. 335, n. 7624, p. 791, out 2007. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/335/7624/791.2> Acesso em: 15 fev 2019

CANNON, C.P. *et al*. Clinical trial design and pacients demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term (MEDAL) study program: cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. **Am Heart J**. v. 152, n. 2, p. 237-245, ago. 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870306004686?via%3Dihub> Acesso em: 11 jan 2019.

CARVALHO, M.H.C. *et al*. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 1, p.76-88, 2001. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-1/009.pdf> Acesso em: 16 fev 2019.

CARVALHO, W.A; CARVALHO, R.D.S; RIOS-SANTOS, F. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxigenase-2: Avanços Terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 3, p. 448-464, jun 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v54n3/v54n3a17.pdf> Acesso em: 13 jan 2019

CASTIER, M.B; KLUMB, E.M; ALBUQUERQUE, E.M.N. The treatment of systemic rheumatologic diseases: a critical analysis of NSAIDs considering cardiovascular risk. **Revista HUPE**. Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 74-80, ago. 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/Barbara%20PC/Downloads/v12s1a09.pdf> Acesso em 11 jan 2019.

CATELLA-LAWSON, F; CROFFORD, L.J - Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. **Am J Med**, v. 110, n. 3, p. 28-32, fev 2001. Disponível em: <https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(00)00683-5/fulltext> Acesso em: 18 fev 2019..

CHAHADE, W. H; GIORGI, R. D. N; SZAJUBOK, J.C.M. Anti-inflamatórios não hormonais. **Einstein**, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 166-174, 2008. Disponível em:

<http://www.estudoorientado.com.br/conteudo/fckeditor/AINH.pdf>. Acesso em: 16 fev 2019.

CHAN, C.C. *et al*. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An update meta-analysis. **J Hipertens**, v. 27, n. 12, p.2332-2341, dez 2009. Disponível em: <https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2009/12000/Do_COX_2_inhibitors_raise_blood_pressure_more_than.4.aspx> Acesso em: 08 fev 2019

CRAIG, C.R; STITZEL, R.E. **Farmacologia moderna com aplicações clínicas.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

CURTISS, F.R. Cost-effective use of COX-2 drugs and NSAIDs. **J Manag Care Pharm.** v. 8, n. 4, p. 295-296, jul. 2002. Disponível em:<https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2002.8.4.295> Acesso em: 10 jan 2019.

DAI, C; STAFFORD, R.S; ALEXANDER, G.C. National trends in cyclooxygenase-2 inhibitor use since market release. **American Medical Association** , v. 165, n.2, p. 171-177, jan 2005. Disponível em: <file:///C:/Users/Barbara%20PC/Downloads/ioi40799_171_177.pdf> Acesso em: 10 fev 2019

DUBOIS, R.N. *et al*. Cyclooxigenase in biology and disease. **Faseb J.** v.12, p. 1063-1073, set 1998. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/4e0d/1583138af91b67a68f7ea55a5d405ce25b1c.pdf> Acesso em: 16 jan 2019.

EMERY, P. Cyclooxygenase-2: A major therapeutic advance? **Am J Med**, v. 110, n. 1, p. 42-45, jan 2001. Disponível em: <https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(00)00649-5/pdf> Acesso em: 05 mar 2019.

FDA – Food and Drug Administration. COX-2 Selective (includes Bextra, Celebrex, and Vioxx) and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/cox-2-selective-includes-bextra-celebrex-and-vioxx-and-non-selective-non-steroidal-anti-inflammatory> Acesso em: 12 fev 2019.

FERREIRA, S.H. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. **Nat New Biol**, v. 240, n. 10, n. 2, p. 237-244, 1980. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1430169/pdf/brjclinpharm00214-0026.pdf> Acesso em: 13 jan 2019

FITZGERALD, G. A. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. **Natural ReviewsDrug Discovery**, v. 2, n.11, p. 879-890, dez 2003. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd1225> Acesso em: 15 fev 2019.

_____. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. **Am J Cardiol**, v. 89, n. 6, p. 26-32, Mar 2002. Disponível em: <https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(02)02234-8/fulltext> Acesso em: 13 jan 2019.

_____.Coxibs and cardiovascular disease. **N Engl J Med**,v. 351, n. 17, p. 1709-1711, out 2004. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp048288?articleTools> Acesso em: 08 fev 2019.

FITZGERALD, G.A; PATRONO, C. The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. **N Engl J Med**, v. 345, n. 6, p. 433-442, ago 2001. Disponível em: <http://med.stanford.edu/content/dam/sm/criticalcare-mck/documents/COX_inhibitors.pdf> Acesso em: 17 jan 2019.

FRANCO, G.C.N. *et al*. Uma análise crítica sobre a viabilidade do uso dos inibidores seletivos de COX-2 em odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 18, n. 1, p. 75-81, 2006. Disponível em: <http://arquivos.cruzeirodosuleducacional.edu.br/principal/old/revista_odontologia/pdf/1_janeiro_abril_2006/analise_critica.pdf> Acesso em: 09 fev 2019.

GUNTER, B.R. *et al*. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 42,

n.1, p. 27-38, fev 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.12484> Acesso em: 25 abr 2019.

GUYTON, A.C ; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica.** 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HARRIS, R.C; BREYER, M.D. Physiological regulation of cyclo- oxygenase-2 in the kidney. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 281, n. 1, p. 1-11, jul 2001. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajprenal.2001.281.1.F1> Acesso em: 17 jan 2019.

HORTON, R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. **Lancet**, v. 364, n. 9450, p. 1995-1996, dez 2004. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2804%2917523-5> Acesso em: 08 fev 2019

HSIANG, K.W. *et al*. Incidence and possible risk factors for clinical upper gastrointestinal events in patients taking selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a prospective, observational, cohort study in Taiwan. **Clin Ther**, v.32, n. 7, p. 1294-1303, jul 2010. Disponível em: <https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(10)00232-8/pdf> Acesso em: 09 fev 2019.

KAWADA, N. *et al*. Towards developing new strategies to reduce the adverse side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 25-29, fev 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10157-011-0492-3> Acesso em: 26 jan 2019.

KEARNEY, P.M. *et al*. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. **BMJ**, v. 332, n.7553, p. 1302-1308, jun 2006. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/332/7553/1302> Acesso em: 05 mar 2019.

KHANAPURE, S.P. *et al*. Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. **Current Topics in Medicinal Chemisstry**, v. 7, n. 3, p. 311-340, 2007. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/77797/article> Acesso em: 22 jan 2019.

KONSTAM, M.A. *et al*. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. **Circulation**, v. 104, n. 19, p. 2280-2288, nov 2001. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/hc4401.100078> Acesso em: 27 mar 2019.

KUMMER, C.L; COELHO, T.C.R.B. Anti-inflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 52, n.4, p. 498-512, ago 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v52n4/v52n4a14.pdf> Acesso em: 16 jan 2019.

LIPSKY, P.E. Recommendations for the clinical use of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. **Am J Med**, v. 110, n.3, p. 3-5, fev 2001. Disponível em: <https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(00)00680-X/fulltext> Acesso em: 05 mar 2019.

MENDES, R.T. *et al*. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n. 5, p. 867-782, jun. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n5/v52n5a11.pdf> Acesso em: 12 jan 2019.

MITCHELL, J.A. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **Proc Natl Acad Sci USA** v. 90, n. 24, p. 1193-1197, 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC48050/pdf/pnas01531-0265.pdf> Acesso em: 13 jan 2019.

MITCHELL, J.A; WARNER, T.D. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Nat Rev Drug Discov**, v. 5, n. 1, p. 75-86, jan 2006. Disponível em: <file:///C:/Users/Barbara%20PC/Downloads/Warner3.pdf> Acesso em 06 fev 2019.

NIJCM - The National Institute for Health Care Management. Prescription drug Expenditures in 2001: Another Year of Escalating Costs. **Fundação NIHCM**, maio. 2002. Disponível em: <https://www.nihcm.org/pdf/spending2001.pdf> Acesso em: 10 jan 2019.

NYMAN, I. LARSSON, H; WALLENTIN, L. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. The Research Group on

Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. **Lancet**, v. 340, n. 8818, p. 497-501, ago 1992. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(92)91706-E/fulltext> Acesso em: 16 fev 2019.

OKIE, S. Raising the safety bar – the FDA's coxib meeting. **N Engl J Med**, v. 352, n. 13, p. 1283-1285, mar 2005. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp058055?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed> Acesso em: 05 fev 2019.

POPE, J.E; ANDERSON, J.J; FELSON, D.T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. **Arch Intern Med**. v. 153, n. 4, p. 477-484, 1993. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/653016> Acesso em: 01 maio 2019.

RANG, H.P. *et al*. **Farmacologia.** 8 ed. Rio de Janeiro. Elsevier. 2016.

RAO, P; KNAUS, E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Canadá, v. 11, n. 2, p. 81-110, 2008. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/8d93/52908b7fe8bad556c18d40419c8ccc65ad15.pdf> Acesso em: 22 jan 2019.

RODRIGUEZ, L.A.G; TACCONELI, S; PRATIGNANI, P. Role of dose pontency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. **J Am Coll Cardiol**, v. 52, n. 20, p. 1628-1636, nov 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109708030647?via%3Dihub> Acesso em: 07 mar 2019.

ROUZER, C.A; MARNETT, L.J. Cyclooxygenases: structural and functional insights. **Journal of Lipid Research**, v. 50, p. 29-34, abr 2009. Disponível em: <http://www.jlr.org/content/50/Supplement/S29.full.pdf+html> Acesso em: 25 jan 2019.

SILVA, J.M; MENDONÇA, P.P; PARTATA, A.K; Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**. Araguaína, v. 7, n. 4, out. 2014. Disponível em: <https://assets.itpac.br/arquivos/Revista/74/artigo5.pdf>Acesso em: 07 jan 2019.

SILVERSTEIN, F.E. *et al*. For the Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 24, n.10, p. 1247-1255, set 2000. Disponível em: <file:///C:/Users/Barbara%20PC/Downloads/joc01227.pdf> Acesso em: 25 abr 2019.

SMITH, W.L; DEWITT, D.L; GARAVITO, R.M. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. **Annual Review Of Biochemistry**, v.9, p. 145-182, 2000. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/752c/9501216b9514bf24e7cf09e9657fdb550b94.pdf> Acesso em: 22 jan 2019

TAVARES, T.I.A. **Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2.** 2012. 61 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2012. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3749/3/PPG_TaniaTavares.pdf> Acesso em: 12 jan 2019.

TOPOL, E.J. Failing the public health - rofecoxib, Merck, and the FDA. **N Engl J Med**, v. 351, n.17, p. 1707-1709, out 2004. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp048286?articleTools> Acesso em: 09 fev 2019.

TRELLE, S. *et al*. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. **BMJ**, v. 342, p. 1-11, jan 2011. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/342/bmj.c7086.full.pdf> Acesso em: 23 abr 2019

VAITHIANATHAN, R. *et al*. Iatrogenic effects of COX-2 inhibitors in the US population: findings from the Medical Expenditure Panel Survey. **Drug Safety**, v. 32, n. 4, p.335-343, abr 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00002018-200932040-00007> Acesso em: 08 fev 2019.

VILETTI, F; SANCHES, A.C.C. Uso Indiscriminado e/ou Irracional de Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) observados em uma Farmácia de Dispensação. **Visão Acadêmica**. Curitiba, v. 10, n. 1, p. 69-76, jun. 2009. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/21321/14051> Acesso em: 10 jan 2019.

WILLIAMS TJ, PECK MJ. Role of prostaglandin-mediated vasodilatation in inflammation. **Nature**, v. 270, p. 530-532, dez. 1977. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/270530a0> Acesso em: 13 jan.2019