



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**JOÃO IZABEL LOPES DALLA COSTA**

**OS RISCOS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES  
OCASIONADOS PELO USO DE COXIBES**

ARIQUEMES - RO  
2017

**João Izael Lopes Dalla Costa**

**OS RISCOS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES  
OCASIONADOS PELO USO DE COXIBES**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Profº Ms. Orientador: André Tomaz  
Terra Júnior

Ariquemes - RO

2017

**João Izael Lopes Dalla Costa**

**OS RISCOS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES  
OCASIONADOS PELO USO DE COXIBES**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Ms. André Tomaz Terra Júnior  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

---

Clovis Dervil Appratto Cardoso Junior  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

---

Vera Lúcia Matias Gomes Geron  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Ariquemes, 7 de novembro de 2017

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus pelo dom da vida, saúde e força que me destes e por permitir a caminhada durante mais essa etapa da minha vida.

Aos meus grandiosos pais por fazer parte da minha vida estando sempre ao meu lado, pai João Dalla Costa e mãe Luzia Lopes de Souza Costa pelo apoio e incentivo. Agradeço também as minhas irmãs Agda Isa Lopes Dalla Costa e Eliza Lopes Dalla Costa.

Ao meu orientador prof. Ms. André Tomaz Terra Júnior, primeiramente por ter aceitado ser meu orientador, agradeço pela dedicação, incentivo e paciência.

Á minha colega de sala Bianca Horácio de Oliveira pelo empenho e pelas dicas, por me ajudar na elaboração do trabalho.

Á todos meus amigos que tornam meus dias melhores.

## RESUMO

Os antiinflamatórios não esteróidais (AINEs) são ácidos orgânicos fracos, utilizados como antiinflamatórios, analgésicos e antipiréticos. O mecanismo de ação dos AINEs ocorre pela inativação da enzima ciclooxigenase (COX), reduzindo a conversão de ácido araquidônico (AA) em prostaglandinas (PG). Buscando fármacos com menores efeitos secundários no TGI, foram lançados os COXIBES, drogas que inibiam seletivamente a COX-2 e mantinham a mesma eficácia que os demais AINEs porém livres das reações secundárias no TGI, entretanto sua comercialização aumentavam os riscos de eventos cardiovasculares (CV) e toxicidade renal. Estes eventos secundários ao sistema CV se explicam pelos COXIBES diminuírem a síntese de PGI<sub>2</sub> e não se opor a Produção de TXA<sub>2</sub>. Alterando assim a estabilização entre TXA<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>. Os COXIBES sendo associados aumentando os eventos CV e renal, fez com que esses inibidores seletivos da COX-2 fossem submetidos a estudo. Assim alguns desses COXIBES como o Rofecoxib foram retirados de comercialização e outros como o Celecoxib foram limitados o seu uso. Sendo utilizados por uma dose mínima em menor tempo possível. Esse trabalho tem objetivo de detalhar a ação farmacológica dos AINEs seletivos e sua relação com os eventos CV. Tendo sido elaborado através do levantamento bibliográfico no acervo da biblioteca Júlio Bordignon da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, e bases de dados como: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores: Ácido acetilsalicílico, Acido araquidônico, Anti-inflamatórios não esteroides, Ciclooxigenase e Prostaglandinas.

**Palavras-chave:** AINEs; COX; COXIBES; RISCOS CARDIOVASCULARES.

## ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are weak organic acids, used as anti-inflammatories, analgesics and antipyretics. The mechanism of action of NSAIDs occurs by the inactivation of the enzyme cyclooxygenase (COX), reducing the conversion of arachidonic acid (AA) to prostaglandins (PG). In the search for drugs with minor side effects in TGI, COXIBES, selectively inhibiting COX-2 and COX-2, were released as effective as the other NSAIDs, but free of secondary reactions in TGI. However, their commercialization increased the risk of cardiovascular events ) and renal toxicity. These events secondary to the CV system are explained by the COXIBES decrease the synthesis of PGI<sub>2</sub> and not oppose the production of TXA<sub>2</sub>. Thus changing the stabilization between TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub>. The COXIBES being associated with increased CV and renal events, caused these selective COX-2 inhibitors to be studied. Thus some of these COXIBES like Rofecoxib were withdrawn from commercialization and others such as Celecoxib were limited its use. Being used for a minimal dose in the shortest time possible. This work has the objective of detailing the pharmacological action of selective NSAIDs and its relation with CV events. It was elaborated through a bibliographical survey in the Júlio Bordignon library of the Faculty of Education and Environment - FAEMA, and databases such as: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (VHL) and Google Scholar, using the the following descriptors: Acetylsalicylic acid, Arachidonic acid, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Cyclooxygenase and Prostaglandins.

**Keywords:** NSAIDs; COX; COXIBES; CARDIOVASCULAR RISKS.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação estrutural da Salicilina.....	15
Figura 2 – Representação estrutural do Ácido Salicílico.....	15
Figura 3 – Representação estrutural do Ácido Salicílico.....	16
Figura 4 – Evolução do ácido acetilsalicílico.....	16
Figura 5 – Origem dos prostanóides.....	19
Figura 6 – Representação estrutural de Celecoxib.....	21
Figura 7 – Representação estrutural de Valdecoxib.....	21
Figura 8 – Representação estrutural de Parecoxib.....	21
Figura 9 – Representação estrutural de Rofecoxib.....	21
Figura 10 – Representação estrutural de Etoricoxib.....	22
Figura 11 – Representação estrutural de Lumiracoxib.....	22
Figura 12 – Sitio ativo das enzimas COX-1 (amarelo) e COX-2 (rosa).....	22
Figura 13 – Efeitos vasculares da PGI2 E TXA2.....	25
Figura 14 – Representação dos efeitos dos COXIBES na síntese de PGI2 e TXA2 em artérias normais e ateroscleróticas.....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Acido acetilsalicílico

AA – Acido araquidônico

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

APPROV – *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*

AVC – Acidente vascular cerebral

COX – Ciclooxigenase

COXIBES – Diarilheterociclos

CHMP – Comitê de Medicamentos de Uso Humano

CLASS – *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study*

CV – Cardiovasculares

EUA – Estados Unidos da América

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – *Food and Drug Administration*

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

PGs – Prostaglandinas

PGD<sub>2</sub> – Prostaglandina D<sub>2</sub>

PGE<sub>2</sub> – Prostaglandina E<sub>2</sub>

PGF<sub>2</sub> – Prostaglandina F<sub>2</sub>

PGI<sub>2</sub> – Prostaglandina I<sub>2</sub>

SNC – Sistema Nervoso Central

TGI – Trato Gastrointestinal

TXA<sub>2</sub> – Tromboxano A<sub>2</sub>

UE – União Européia

VIGOR – *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*

## Sumário

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	13
2.1 OBJETIVO GERAL .....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	13
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	14
<b>4 REVISÃO DE BIBLIOGRÁFICA</b> .....	15
4.1 HISTÓRICO.....	15
4.2 AINEs E ISOFORMAS DA CICLOXYGENASE (COX) .....	17
4.3 FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA DOS AINEs.....	18
4.4 AINEs INIBIDORES NÃO-SELETIVOS.....	19
4.5 AINEs INIBIDORES SELETIVOS.....	20
4.6 ASCENSÃO E QUEDA DOS COXIBES.....	23
4.7 EFEITOS CARDIOVASCULARES.....	25
4.8 EFEITOS RENAIIS.....	26
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	28
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	29

## INTRODUÇÃO

AINEs são ácidos orgânicos fracos, empregados como anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos, seu mecanismo de ação ocorre pela inativação da enzima ciclooxigenase (COX) e, conseqüentemente, reduzindo a conversão de Ácido Araquidônico (AA) em Prostaglandinas (PGs). (GARCIA et al., 2005; MOREIRA et al., 2009).

A classe de AINEs são divididos em inibidores não-seletivos COX-1 e COX-2 e seletivos COX-2. Os inibidores não-seletivos, também chamados de tradicional ou convencional, inativam a ação de COX-1 e COX-2, e foram desenvolvidos a partir do protótipo da classe, o Ácido Acetilsalicílico (AAS) há mais de 100 anos. (TEIXEIRA, 2015).

A partir da década de 60, foram inseridos na prática clínica diversos AINEs não-seletivos, como o Ibuprofeno, Indometacina, Naproxeno, entre outros. Porém com o seu uso abusivo e/ou indiscriminado, foram registrados efeitos colaterais no trato gastrointestinal (TGI), como: dispepsia e dores abdominais, além da perfuração ou hemorragia péptica, decorrentes da inibição da COX-1, responsável pela síntese de PGs que apresentam funções citoprotetoras gástricas (PGE2 e PGI2). (FIGUEIREDO; ALVES, 2015).

Em meados da década de 90 foram desenvolvidos os fármacos inibidores específicos da COX-2, denominados COXIBES. Sendo os primeiros fármacos desta sub-classe o Celecoxib e Rofecoxib com eficiência igualada aos AINEs não seletivos e apresentam redução dos efeitos secundários no TGI. No entanto causam efeitos secundários ao sistema cardiovascular (CV). A PGI2, um dos prostanoídes mais importantes no controle da homeostasia do sistema CV, é um vasodilatador potente e também inibe a agregação de plaquetas, adesão de leucócitos e proliferação das células musculares lisas vasculares. Já o TXA2 possui efeitos opostos a PGI2, o que provoca a agregação de plaquetas, vasoconstrição e proliferação vascular. Assim, o equilíbrio entre a TXA2 produzido por plaquetas e PGI2 sintetizado por células endoteliais é fundamental para a homeostasia CV. (FRANCO et al., 2006; MENDES et al., 2012; LÉRIAS, 2004; ARAUJO et al., 2005; FARIA et al., 2016).

O desequilíbrio entre TXA2 e PGI2 resultante do uso crônico de COXIBES, as pesquisas clínicas indicaram um aumento de eventos tromboembólicos e CV. Tais eventos secundários ocorridos se explica pelos COXIBES diminuírem a síntese de

PGI2 e não se opor a produção de TXA2, alterando a estabilização entre PGI2 e TXA2. (DA SILVA et al, 2014; BATLOUNI, 2010).

A FDA (*Food and Drug Administration*) em 31 de dezembro de 1998 permitiu a comercialização do Celecoxib nos Estados Unidos da América (EUA), e no ano seguinte também libera a comercialização dos Rofecoxib. E assim os COXIBES ligeiramente ficaram conhecidos em todo o mundo. Houve a produção da segunda geração dos COXIBES, sendo eles, Parecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib e Valdecoxib. Mas ainda não se podia garantir uma segurança do risco de ocorrer eventos CV. Os COXIBES ao serem lançados do mercado fizeram muito sucesso, porem ao ser comprovado por estudos o aumento do risco de ocorrer reações secundarias CV e renal, fez com que alguns medicamentos desta sub-classe fosse descontinuada a sua comercialização e outros limitados o seu uso. (HOEFFER, 2004; WANNMACHER, 2005).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Detalhar a ação farmacológica dos AINES seletivos para COX-2 e sua relação com os eventos CV.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Detalhar o mecanismo de ação dos AINEs;
- Descrever os principais efeitos dos AINES seletivos para a COX-2, no organismo;
- Compreender os efeitos adversos CV mediados pelo uso de COXIBES.

### 3. METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica foi elaborada através do levantamento bibliográfico em banco de dados dispostos no acervo da biblioteca Júlio Bordignon da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, e bases de dados como: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores: Ácido acetilsalicílico, Acido araquidônico, Anti-inflamatórios não esteroides, Ciclooxygenase e Prostaglandinas.

Para a construção dos elementos textuais foram considerados os critérios de inclusão como artigos disponíveis na íntegra, publicados no idioma em português e inglês, publicados no período de 2002 a 2017, foram selecionados artigos que abordavam assuntos referentes aos descritores. Já o critério de exclusão, foram excluídos artigos que só disponibiliza o resumo, títulos que não condizem com os descritores e texto sem elementos relevantes ao estudo.

O processo de levantamento, análise e estruturação do conteúdo ocorreu no período de dezembro de 2016 a novembro de 2017.

## 4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 HISTÓRICO DA OBTENÇÃO DO ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO (AAS) E EVOLUÇÃO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDIAIS (AINEs)

Tendo sido sintetizado pela primeira vez em 1829, a Salicilina (Figura 1), pelo farmacêutico francês Henri Leroux, que isolou o princípio ativo natural retirado do salgueiro branco (*Salix alba*). Já em 1838 o italiano químico Raffaele Piria, por hidrólise oxidativa da Salicilina conseguiu sintetizar o Ácido Salicílico (Figura 2) que no entanto, foi sintetizado pela primeira vez em 1859, pelo químico alemão Kolbe. Inicialmente comercializado como Ácido Salicílico, sendo uma evolução da Salicilina que oferecem propriedades analgésicas, antirreumáticas e antitérmicas, porém traziam graves distúrbios no estômago e um sabor desagradável na boca. Assim seguiu a produção do salicilado de sódio em 1875 (Figura 3), o qual apresentava melhor efeito analgésico e redução no sabor amargo, mas no entanto ainda provocava irritação no estômago. Buscando diminuir estes efeitos secundários, foram sintetizados o AAS em 1889. (MOREIRA, 2014; LOPES, 2012).

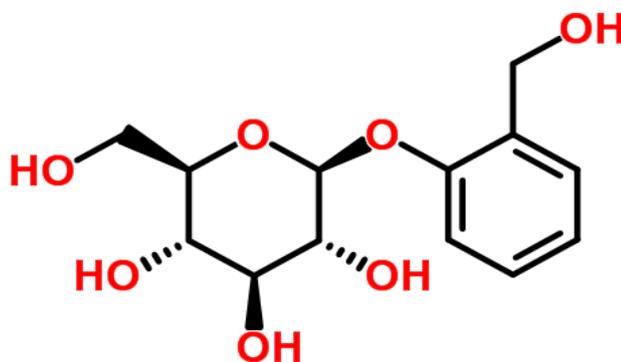


Figura 1 – Representação estrutural da Salicilina (CHEMSPIDER, 2017).

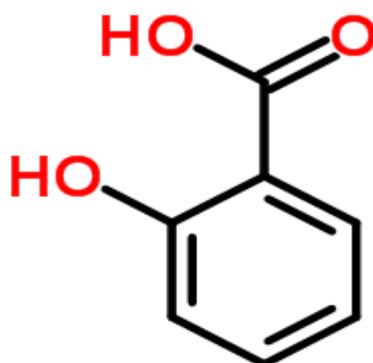


Figura 2 – Representação estrutural do Ácido Salicílico (CHEMSPIDER, 2017).

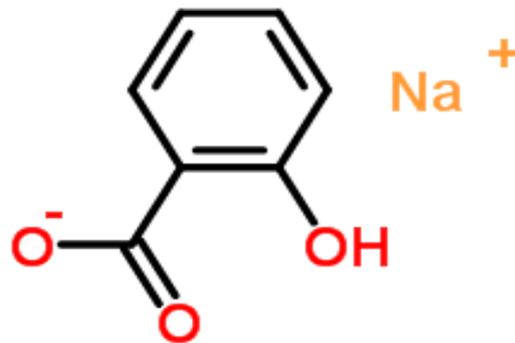


Figura 3 – Representação estrutural do Salicilato de Sódio (CHEMSPIDER, 2017).

A história do AAS começou há mais de 100 anos, quando o químico alemão Félix Hoffman procurava por um medicamento para o tratamento da artrite, patologia que acometia seu pai. Seu objetivo era encontrar um medicamento para substituir a Salicilina, Ácido Salicílico e Salicilato de Sódio o qual necessitava de grandes doses diárias no controle da dor e, conseqüentemente ocasionava irritação e dores estomacais graves nos pacientes, além de possuir um sabor amargo. Hoffman buscando o bem estar de seu pai conseguiu a formula do AAS (Figura 4), acrescentando à cadeia do Ácido Salicílico um grupamento acetil que mais tarde foi chamado comercialmente de Aspirina, sendo o primeiro medicamento da classe AINEs, comercializado pela Bayer em 1899. (CARVALHO et al., 2004).

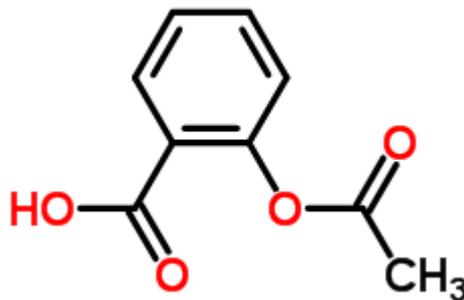


Figura 4 – Fórmula estrutural do Ácido acetilsalicílico (CHEMSPIDER, 2017).

Anos após a produção dos AAS foram desenvolvidos outros fármacos, como a Fenilbutazona em 1950, fármaco de grande sucesso por suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, entretanto, houve a descoberta da ligação desse fármaco a vários efeitos adversos como, por exemplo, agranulocitose, fazendo com que fosse descontinuada a sua comercialização. (TAVARES, 2012; CHAHADÉ; GIORGI; SZAJUBOK, 2008).

Na década de 60 surgiram novos fármacos como a Indometacina e Ibuprofeno, produzidos pelos laboratórios Boots. Esses eram considerados inibidores não seletivos das isoformas da COX-1 e COX-2, embora provassem ser eficazes como anti-inflamatórios, porém o seu uso contínuo era limitado devido aos seus efeitos secundários no TGI, tais como displasia e dor abdominal, além da perfuração ou hemorragia péptica em menor grau. Estas implicações secundárias eram provenientes da inibição da isoforma COX-1. (MOREIRA et al., 2009).

#### 4.2 AINES E ISOFORMAS DA CICLOOXYGENASE (COX)

Sabendo que o AAS e os demais AINEs impedem a síntese de PG responsáveis pela ação antiinflamatória, começaram a surgir novos estudos, descobrindo assim que o bloqueio da enzima COX, era a peça fundamental na pesquisa para produção de novos fármacos, com ações analgésicas, antitérmicas e anti-inflamatórias, no entanto esses medicamentos eram seguidos de várias reações adversas, principalmente no TGI, o que desencadeou novas pesquisas buscando diminuir tais efeitos. (TEIXEIRA, 2015).

Inicialmente foram descritas pelo menos duas isoformas da COX as quais apresentam diferenças tanto em sua regulação como em sua expressão. Ambas as isoformas têm suas atividades impedidas por todos os AINEs em níveis variados. A COX-2 e COX-1 são diferenciadas pelos aminoácidos isoleucina na posição 434 e valina na posição 523. (MONTEIRO et al., 2008).

A primeira isoforma da Ciclooxygenase, a COX-1 é responsável pela síntese de PGs, sendo considerada constitutiva ou fisiológica, a qual tem papel fundamental no organismo, encontrada praticamente em todos os tecidos, exercendo várias funções, como atividades antiplaquetária, pulmonar, renal, no sistema nervoso central (SNC), na produção de muco no TGI e tampão bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ), resposta autoimunes e reduzindo os riscos CV. (BATLOUNI, 2010).

A segunda isoforma da Ciclooxygenase, é denominada como COX-2, induzível ou inflamatória, apenas se manifesta nos processos inflamatórios após um estímulo ou injúria, como citocinas e endotoxinas, e fatores de crescimento, induz a síntese de PGs que contribuem para o desenvolvimento de edema, rubor, febre e hiperalgesia. Porém essa isoforma pode ter características fisiológicas nos Rins, Cérebro, Medula espinhal, Células vasculares endoteliais, que em resposta ao

estresse de cisalhamento (fluxo sanguíneo), ovários, útero e outros órgãos secretam PGI<sub>2</sub>. Com a inibição da enzima COX-2 ocorre o bloqueio da síntese da PGI<sub>2</sub>. (VERDASCA, 2015; CASTIER; KLUMB; ABUQUERQUE, 2013).

Recentemente, foi descrita uma terceira isoforma da Ciclooxigenase, a COX-3 a qual é uma variação (análogo) da COX-1, que, ao contrário de COX-1 e COX-2, não produziria prostanóides pró-inflamatórias, mas substâncias anti-inflamatórias. Tal evidência pode explicar os períodos de remissão observados em casos de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatóide. COX-3, é distribuído principalmente no córtex cerebral, medula espinhal e coração, essa enzima é inibida com maior seletividade pelas drogas antipiréticas e analgésicas, como o Paracetamol e Dipirona, podendo também ser inibida potencialmente por alguns AINEs. Postulou-se que o bloqueio de COX-3 pode representar o mecanismo principal primário pelo qual os antipiréticos desempenham suas atividades na diminuição da dor e febre. (MOSQUINI; ZAPPA; MONTANHA, 2011; CARVALHO et al., 2004).

#### 4.3 FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA DOS AINES

Sabendo-se que as PGs são produtos derivados do AA, encontradas com diversas funções em todos os tecidos animais. Quimicamente, elas fazem parte de um grupo denominado eicosanóides, onde sua síntese é catalisada pelas duas isoformas da COX (COX-1 e COX-2). A peça principal do mecanismo de ação dos AINEs é inibição das enzimas isoformas da COX e conseqüentemente a redução da conversão do AA em PGs, que são os mediadores inflamatórios envolvidos em todo o processo inflamatório. (HILÁRIO; TERRERI; LEN, 2006; FITZGERALD, 2002).

As reações mediadas pela COX a partir da quebra do AA produzem PGG<sub>2</sub> (Figura 5) que sob a ação da enzima peroxidase sintetizam PGH<sub>2</sub>, disponibilizando dois sítios catalíticos, o sítio da lipoxigenase o qual não sofre ação dos AINEs e o sítio da COX responsável pela geração de prostanóides (PGs, e TXA<sub>2</sub>). Os prostanóides são produtos lipídicos, resultantes da ação da COX produzindo os seguintes subprodutos: PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> e os TXA<sub>2</sub>. (TEIXEIRA, 2015; KUMMER; COELHO, 2002).

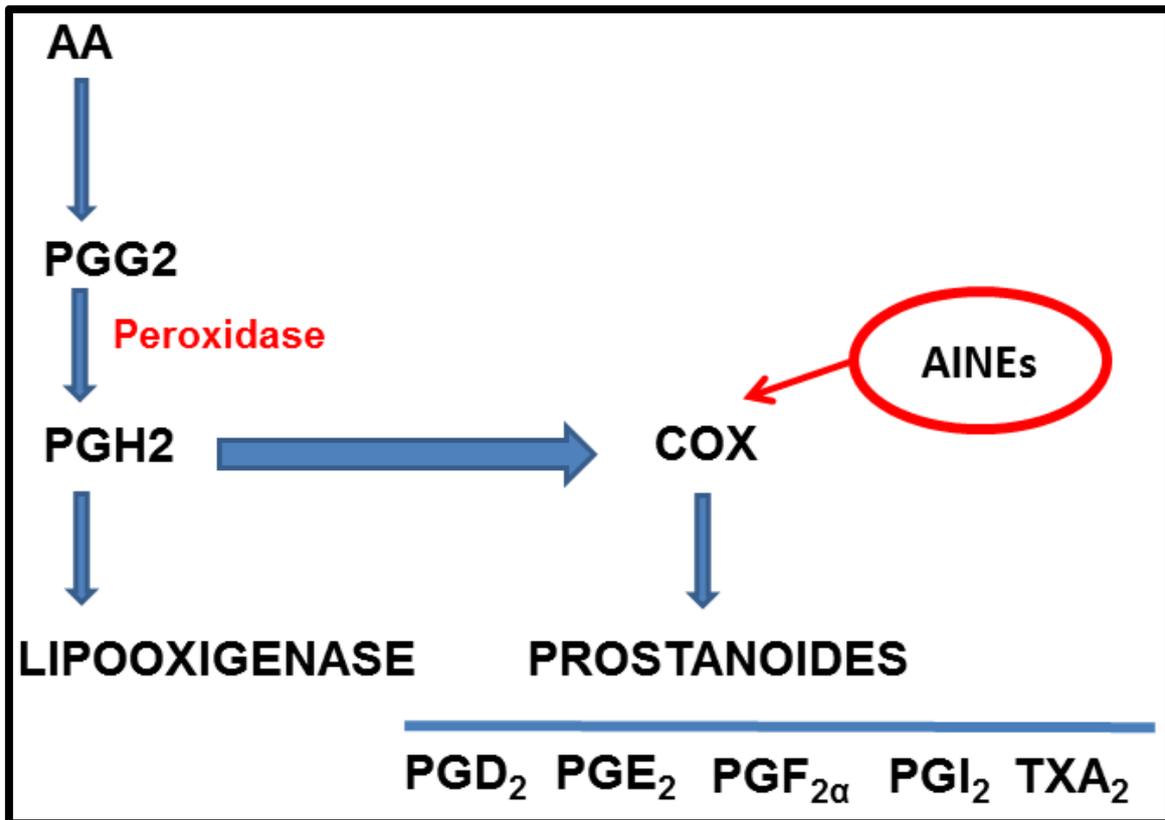


Figura 5 – Origem dos prostanoídes (Adaptada de MONTEIRO et al., 2008).

Entre as funções dos prostanoídes, a PGE<sub>2</sub> inibe a atuação de linfócitos e outras células envolvidas nas respostas inflamatórias ou alérgicas além de promover a vasodilatação. A PGD<sub>2</sub> tem função vasodilatadora, são libertadas por mastócitos em ativação por estímulos alérgicos ou outros. A PGI<sub>2</sub> é predominante no endotélio vascular e resulta em vasodilatação e inibição da adesão de plaquetas. O TXA<sub>2</sub>, que predomina em plaquetas, causa efeitos opostos, tais como vasoconstrição e agregação de plaquetas. (MONTEIRO et al., 2008; VARALDA; MOTTA, 2009; ALENCAR; ROCHA; PINHEIRO, 2005).

#### 4.4 AINES INIBIDORES NÃO SELETIVOS

Desde a década de 60, vários AINEs não-seletivos foram inseridos na prática clínica, como o Ibuprofeno, Indometacina e Naproxeno, entre outros. Esses AINEs convencionais ou tradicionais têm efeitos inibitórios desiguais no que diz respeito a inibição da COX-1 e/ou COX-2. AINEs tradicionais inibem as duas isoformas da enzima COX de forma reversível e não seletivo. No entanto, existem medicamentos

que acetilam isozimas (COX-1 e COX-2) de maneira irreversível, por exemplo o AAS em doses superiores a 100 mg. (MOREIRA et al., 2009; (ARAUJO et al., 2005).

AINEs não seletivos tem sua eficácia comprovada em uso de longo e curto prazo, conferem atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética, porem geralmente apresentam como efeitos adversos as reações no TGI, tais como dispepsia e dores abdominais, podendo evoluir para perfuração ou hemorragia péptica, a uma menor extensão. Estes são eventos que podem acontecer pela inibição da COX-1, que são responsáveis pela síntese de PGs com funções citoprotetoras tais como, PGE2 e PGI2 que são encarregadas da manutenção da mucosa gástrica, aumento da secreção de bicarbonato, diminuição da secreção ácido e de melhorar o fluxo sanguíneo para a mucosa microcirculação. (FRANCO et al., 2006; CASTIER; KLUMB; ABUQUERQUE, 2013; SILVA; SILVA, 2012).

#### 4.5 AINES INIBIDORES SELETIVOS COX-2

AINEs concebidos para inibir seletivamente a COX-2 são conhecidos como COXIBES, que são igualmente eficazes como outros AINEs e desprovidos de efeitos secundários no TGI. Estes compostos diferem dos AINEs tradicionais, tendo Sulfonamida ou Sulfona, grupos responsáveis pela seletividade para COX-2. Os diferentes COXIBES diferem nas suas estruturas químicas, o que os leva a ter diferentes propriedades farmacocinéticas. O Celecoxib (Figura 6), Valdecoxib (Figura 7) e Paracoxib (Figura 8) compreendem um grupo sulfonamida, Rofecoxib (Figura 9) e Etoricoxib (Figura 10) incluem um grupo metilsulfona. O lumiracoxib (Figura 11) é um derivado de ácido fenilacético desenvolvido e quimicamente diferente de outros COXIBES, porque não tem o Sulfonamida ou sulfona, mas um ácido carboxílico na sua estrutura, que dá a molécula propriedades de ácidos fraco. Paracoxib é um pró-fármaco do Valdecoxib. Estes AINEs, que carecem de um grupo carboxi, por conseguinte, eles são capazes de alcançar seletivamente a enzima COX-2, diferenciando-se de outros anti-inflamatórios convencionais. Eles têm baixa solubilidade em água, o que os torna difíceis de administração parenteral. (SILVA; PERASSOLO; SUYENAGA, 2010; CHAHADÉ; GIORGI; SZAJUBOK, 2008; HILÁRIO; TERRERI; LEN, 2006; CORUZZI; VENTURI; SPAGGIARI, 2007).

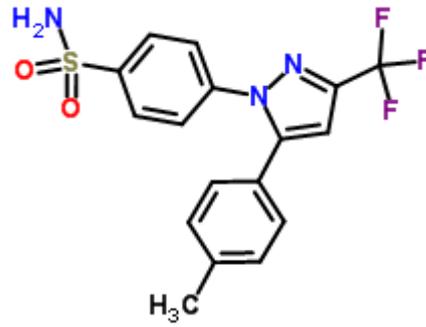


Figura 6 – Representação estrutural de Celecoxib (CHEMSPIDER, 2017).

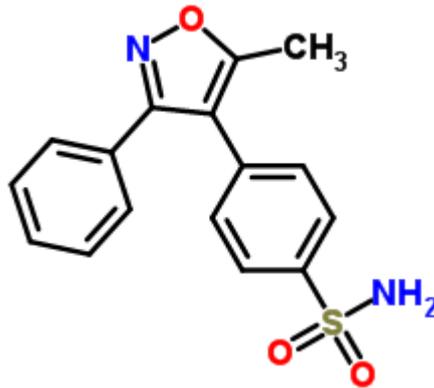


Figura 7 – Representação estrutural de Valdecoxib (CHEMSPIDER, 2017).

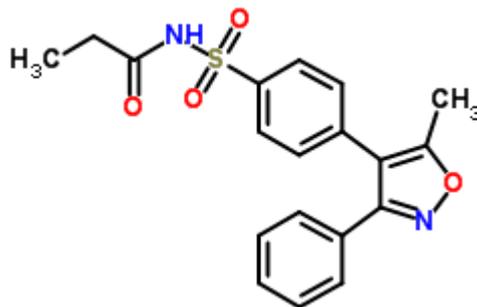


Figura 8 – Representação estrutural do Parecoxib (CHEMSPIDER, 2017).

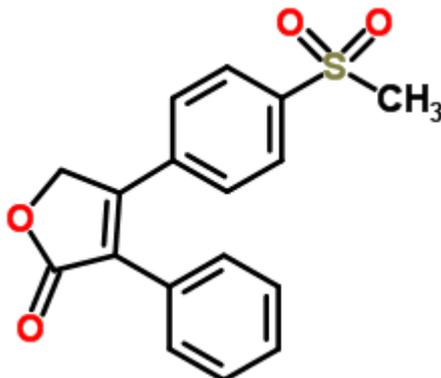


Figura 9 – Representação estrutural de Rofecoxib (CHEMSPIDER, 2017).

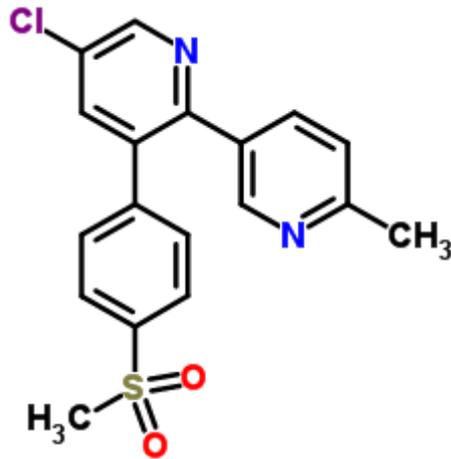


Figura 10 – Representação estrutural do Etoricoxib (CHEMSPIDER, 2017).

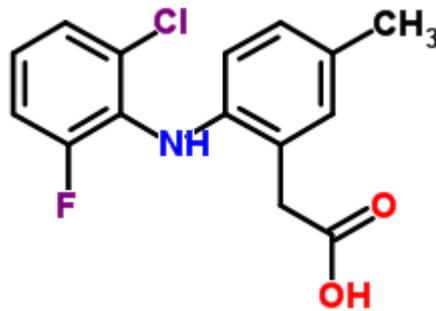


Figura 11 – Representação estrutural de Lumiracoxib (CHEMSPIDER, 2017).

Ao comparar os sítios ativos de ambas as isoformas da COX, observa-se a presença dos mesmos resíduos de aminoácidos, com exceção para a substituição de aminoácidos isoleucina em posições 434 e 523 evidentes na isoforma da COX-1 pelo outro aminoácido valina na COX-2 (Figura 12). Esta diferença pode resultar em alterações no tamanho da cavidade em que as drogas se ligam. Dada esta hipótese, tornou-se possível planejar novas drogas antiinflamatórias especificamente os derivados de diarilheterociclos (COXIBES). (PANCOTE, 2009).

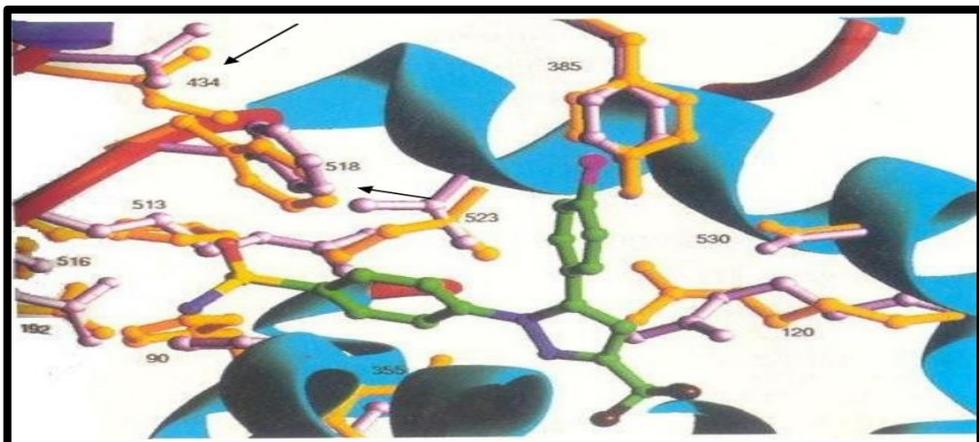


Figura 12 – Sítio ativo das enzimas COX-1 (amarelo) e COX-2 (rosa) (PANCOTE, 2009).

A constituição do sítio ativo da COX se dá especialmente por resíduos hidrofóbicos e ligam-se a membrana por via de um canal apolar estendida, possibilitando o acesso dos inibidores. A classe COXIBES é geralmente bem absorvido por via oral, a concentração plasmática é de 1 a 3 horas após a administração e tem uma biodisponibilidade de aproximadamente 90%. Os COXIBES tem uma meia-vida média de cerca de 15 horas. Eles ligam-se às proteínas do plasma em aproximadamente 87 a 97%. Eles são metabolizados no fígado, e são excretados principalmente pela urina. (KUMMER; COELHO, 2002; SILVA; PERASSOLO; SUYENAGA, 2010; VERDASCA, 2015).

Sabendo-se que a ação da enzima COX-2 resulta na produção de PGs, em especial a PGI<sub>2</sub> que gera efeito reduzindo agregação plaquetária, antitrombótico e vasodilatação. Com a sua inibição exercida pelos COXIBES, podem ocorrer um desequilíbrio entre alguns eicosanoides (TXA<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>), podendo assim explicar o aumento de casos CV e trombóticos procedentes da administração prolongada e contínua. (BEIRÃO, 2016; FIGUEIREDO; ALVES 2015; SILVA; SILVA, 2012).

Os COXIBES não produzem desconforto gástrico, entretanto, podem retardar a cicatrização de úlceras já constituídas ou diminuir a habilidade de proteção contra micro-organismos invasores. Podem também ser considerados fármacos de primeira escolha para terapêutica de idosos e pacientes tendentes a ulceração e sangramento do TGI. (KUMMER; COELHO, 2002; DA SILVA et al., 2014).

#### 4.6 ASCENSÃO E QUEDA DOS COXIBES

Em meados da década de 90, foram produzidos e lançados os COXIBES, fármacos com inibição específica da COX 2, que atuam na diminuição da dor e da inflamação crônica e aguda, sendo os primeiros desta geração, o Celecoxib e Rofecoxib, medicamentos que possuem eficiência semelhante aos AINEs tradicionais, porém proporcionam redução dos efeitos secundários. (KUMMER; COELHO, 2002).

A FDA (*Food and Drug Administration*) em 31 de dezembro de 1998 permite a comercialização do Celecoxib nos EUA, e no ano seguinte também libera a comercialização do Rofecoxib. E assim os COXIBES ligeiramente ficaram conhecidos. Isto foi seguido pela síntese de uma segunda geração de inibidores seletivos que incluíam Valdecoxib, Etoricoxib, Parecoxib e Lumiracoxib. Estas

drogas possuíam mais seletividade para a COX-2 e revelavam-se eficaz no tratamento da gota e espondilite anquilosante. Já em novembro de 2001 o Valdecoxib foi aprovado por FDA para se comercializar nos EUA, mas só em março de 2003, Agência Europeia do Medicamento (EMA), concede permissão para a sua venda na União Europeia (UE). Em 2002, Etoricoxib e Parecoxib foram aprovados pela EMA e difundidos no comércio europeu. Parecoxib era indicado para dor pós-cirúrgica, como uma preparação injetável. Lumiracoxib também foi para o comércio na UE em 2006 e não foi aprovado pela FDA para entrar no mercado dos EUA. (TAVARES, 2012; WANNMACHER, 2005).

Em 2000, o estudo de pesquisa sobre os resultados gastrointestinais VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) desperta suspeita dos riscos CV relacionados ao uso dos COXIBES. Assim, comparando o Rofecoxib e Naproxeno em pacientes com artrite reumatoide, podendo-se observar um número maior de eventos cardíacos contrários graves e trombóticas com o Rofecoxib. O risco CV relativa era de 1,1% no grupo de Rofecoxib contra 0,5% no Naproxeno. Os eventos CV incluídos: Infarto Ajudo do Miocárdio (IAM), angina instável, morte cardíaca súbita, eventos cerebrovasculares e vasculares periféricas. (BATLOUNI, 2010; ARAUJO et al., 2005; CARVALHO et al., 2004).

O Celecoxib comparado pela pesquisa CLASS (*Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study*) com o Ibuprofeno e também o Diclofenaco em pacientes com artrite reumatoide (AR) e osteoartrite (OA). Também tem observado um acréscimo nos casos de eventos CV, com um perigo em 1,3% de pacientes com o Celecoxib contra 1,2% entre outros AINEs. Em 2002, observando que os casos de problemas CV tinham aumentados após a comercialização do Celecoxib e Rofecoxib, os COXIBES foram submetidos a uma nova investigação de segurança mediada pela EMA. No final de 2004, o Rofecoxib foi retirado de circulação de forma voluntária, a partir da interrupção da pesquisa APPROV (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*), que o estudava, onde já se conhecia sua associação aumentando os eventos trombóticos, podendo levar a AVC e IAM. (HOEFFER, 2004; MENDES et al, 2012).

Logo após a retirada do Rofecoxib do comércio, ainda em 2004 a FDA alerta sobre os riscos dos demais COXIBES, em que o Celecoxib desencadeia risco CV devido a uma elevada dose. Seguindo assim orientação do qual o uso dos Celecoxib devem ser por um tempo mínimo e uma dose menor. (GARCIA et al., 2005).

O Valdecoxib sob suspeitas de reações cutâneas graves, e elevado risco CV, é retirado da comercialização voluntariamente em abril de 2005, seguindo a recomendação da EMA. Já o Lumiracoxib tem sido associado a insuficiência hepática grave tendo a EMA emitido vários avisos sobre seu uso terapêutico em pacientes com doença hepática e recomendou o monitoramento da função hepática em pacientes que receberam Lumiracoxib. (TAVARES, 2012).

O Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) em julho de 2005, devido a análise de revisão da segurança dos medicamentos COXIBES, concretizados pela EMA, apontou que o acréscimo de riscos CV oferecidos pelos COXIBES é natural, sendo nada mais que uma característica dessa classe, devido a dose e ao tempo de uso. Em dezembro de 2007, foi a vez do Lumiracoxib a ser retirado do uso terapêutico pela EMA na UE, após ser associado a graves danos hepáticos. (MOREIRA, 2014; TAVARES, 2012).

#### 4.7 EFEITOS CARDIOVASCULARES

Sabendo-se que os prostanóides são uma família de mediadores lipídicos bioativos produzidos de COX a partir do AA. A PGI<sub>2</sub>, um dos prostanóides mais importantes no controle da homeostasia do sistema CV, é um vasodilatador potente e também inibe a agregação de plaquetas, adesão de leucócitos e proliferação das células musculares lisas vasculares. Assim, PGI<sub>2</sub> tem um efeito protetor sobre o processo aterogênico. Os efeitos de contraste PGI<sub>2</sub> com os efeitos de TXA<sub>2</sub>, o que provoca a agregação de plaquetas, vasoconstrição e proliferação vascular. Assim, o equilíbrio entre a TXA<sub>2</sub> produzido por plaquetas e PGI<sub>2</sub> sintetizado por células endoteliais é fundamental para a homeostasia CV. A PGI<sub>2</sub> e TXA<sub>2</sub> tem efeitos opostos no sistema CV, assim demonstrados logo abaixo na Figura 13. (FRANCO et al., 2006; MENDES et al., 2012; LÉRIAS, 2004).

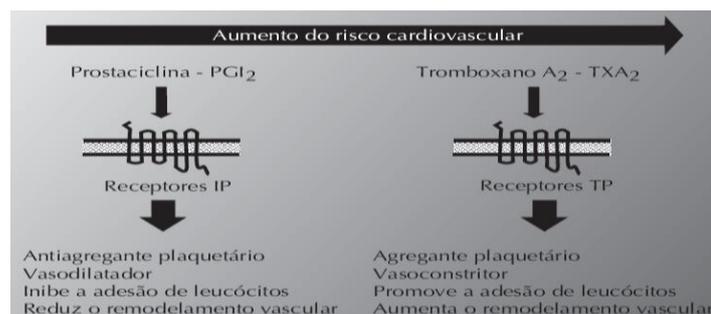


Figura 13 – Demonstração dos efeitos vasculares da PGI<sub>2</sub> E TXA<sub>2</sub> (MENDES et al., 2012).

O desequilíbrio resultante em favor dos fatores pró-trombóticos podem conduzir a agregação de plaquetas e vasoconstrição, com uma maior tendência para a oclusão vascular e isquemia de tecido. O uso crônico de COXIBES, as pesquisas clínicas indicaram um aumento de eventos tromboembólicos e CV. Tais eventos secundários ocorridos se explica pelos COXIBES diminuírem a síntese de PGI<sub>2</sub> e não se opor a produção de TXA<sub>2</sub> demonstrados a seguir na Figura 14, alterando a estabilização entre PGI<sub>2</sub> e TXA<sub>2</sub>. (DA SILVA et al, 2014; BATLOUNI, 2010; Lérias, 2004).

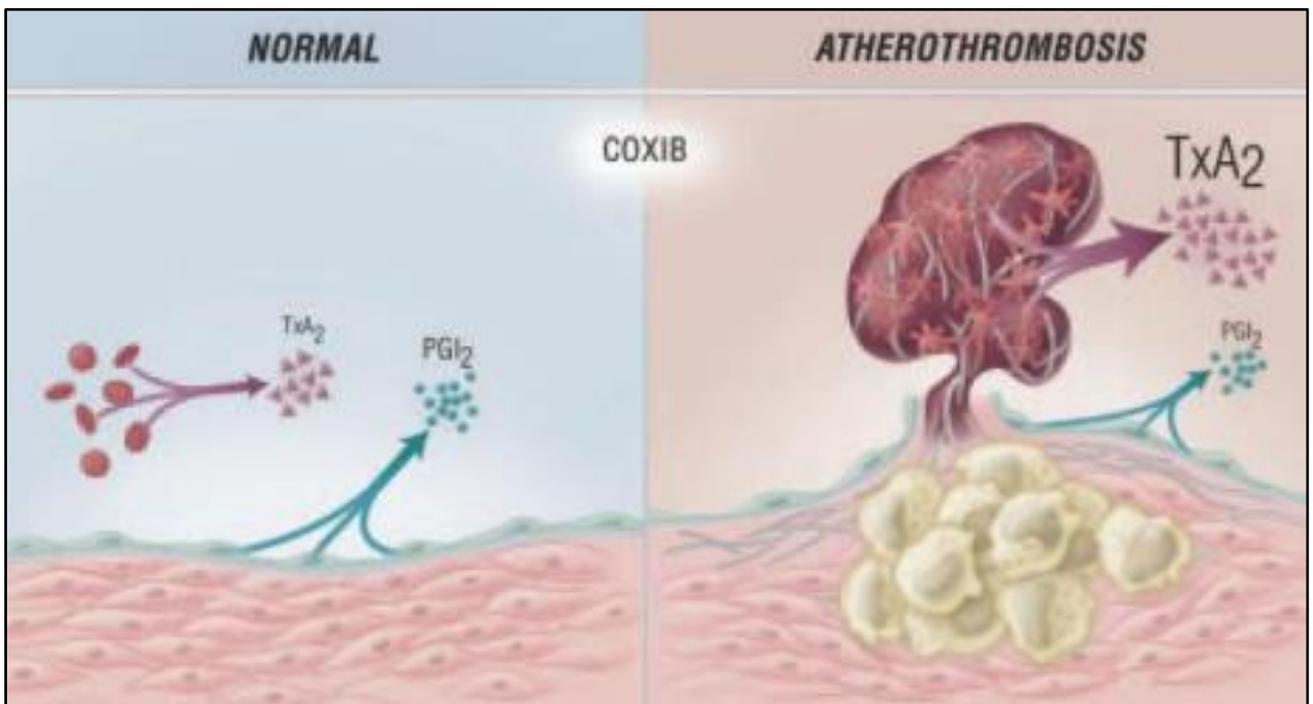


Figura 14 – Representação dos efeitos dos COXIBES na síntese de PGI<sub>2</sub> e TXA<sub>2</sub> em artérias normais e ateroscleróticas (ANTRAAN, 2007).

#### 4.8 EFEITOS RENAIIS

A toxicidade renal motivada por AINEs, comumente é atribuída a inibição da atividade da isoforma COX-1, enquanto que os resultados da ação anti-inflamatória é do bloqueio da COX-2, uma vez que apresenta indutivamente. No entanto, estudos clínicos têm mostrado que a COX-2 é constitutivamente expressa nos rins. (BATLOUNI, 2010). Sendo assim os AINEs de modo geral podem ocasionar danos renais em diferentes proporções, esse fato se dá devido as duas isoformas da COX (COX-1 e COX-2) estarem constitutivas ou fisiológicas nos rins. (VARALDA; MOTTA, 2009; FRANCO et al., 2006).

As PGs - PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> e PGD<sub>2</sub> no sistema renal apresentam atividade na homeostase de água e sódio, circulação, balanço de potássio, eliminação de renina e no tônus vascular do órgão. As PGs são um dos mediadores que conservam a homeostase renal e mantem o equilíbrio eletrolítico. As PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> e PGD<sub>2</sub> produzidas pela COX-1 nos rins são chamadas de PGs homeostáticas, elas alargam os vasos reduzindo assim a resistência vascular renal e ampliam a perfusão do órgão. Produzindo assim redistribuição do fluxo hematológico da córtex renal para a região intramedular dos néfrons. (ALENCAR; ROCHA; PINHEIRO, 2005; GARCIA et al., 2005).

Com a administração dos AINEs, as PGs são impedidas de desenvolver seu papel, ocorrendo assim à redução do fluxo sanguíneo renal e alterações hemodinâmicas renais, que incluem a excitação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que resulta na vasoconstrição e retenção de sódio e água, e a estimulação do sistema nervoso simpático, o qual aumenta ainda mais o tônus vascular. Nestas situações, as PGs promovem alargamento compensatório da vasculatura renal, para garantir o fluxo normal de sangue e evitar a deterioração funcional aguda dos rins. Além disso, estas PGs diminuem a liberação de noradrenalina, que também promove a vasodilatação. Isto é explicado em grande medida pela atenuação destes mecanismos anti-reguladoras mediadas por PGs, através da qual os AINEs alteram a função renal, principalmente em pacientes de elevado risco que já há reduzidas perfusão renal. (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008).

Os antiinflamatórios seletivos da COX-2 afetam em menor proporção as pessoas com sistema renal normal e comprometem os pacientes com alterações nos rins da mesma maneira. A gravidade da doença é diretamente proporcional à duração do tratamento. Estudos clínicos recentes demonstraram que o papel da COX-2 nos rins está associado principalmente à sustentação da homeostase hidroeletrolítica, já COX-1 apresenta estar mais incluída à manutenção da filtração glomerular natural. A indicação desta classe de medicamentos deve ser criteriosa, principalmente para pacientes considerados com alto risco de desenvolver agravos renais, como pacientes idosos, hipertensos, diabéticos, hipovolêmicos ou diuréticos. (DA SILVA et al., 2014; VERDASCA, 2015).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Buscando uma alternativa na redução dos efeitos colaterais proporcionados pelos AINEs não-seletivos, foram sintetizados uma sub classe denominada COXIBES, fármacos com maior seletividade para a isoforma COX-2. Por apresentarem essas qualidades, rapidamente os COXIBES tornaram-se conhecidos na prática clínica, porém estudos confirmaram aumento de casos CV e renal secundários, a partir de sua introdução no mercado, como consequência fizeram com que alguns COXIBES fossem retirados do mercado, sendo eles, Rofecoxib, Valdecoxib e Lumiracoxib. Já o Etoricoxib e Parecoxib passaram também por estudos investigativos, mas não foram relacionados significativamente com eventos trombóticos CV. O Celecoxib, estudos apontam que a partir de altas doses ele desencadeia riscos CV, assim foi mantida sua comercialização, mas de forma restrita, utilizando sempre uma dose menor por tempo mínimo.

Sabendo-se que os COXIBES causam menores efeitos adversos ao TGI, estudos acusam que esses fármacos seletivos da COX-2 não estão livres dessas reações, estando ligadas a perda de atividade cicatrizante de úlceras já constituídas e redução de atividades protetoras contra microrganismos invasores.

Portanto o uso da classe COXIBES deve ser de forma criteriosa, principalmente para pacientes que já possuem danos gástricos, e pacientes pré-disposto a desenvolver problemas renais e CV, uma vez que esses eventos estão relacionados com período e a quantidade da dose.

## REFERÊNCIAS

ALENCAR, Marilac Maria Arnaldo; ROCHA, Marcos Fábio Gadelha; PINHEIRO, DCSN. Inflamação e sua modulação por antiinflamatórios não esteróides: riscos e benefícios. **Ciência Animal**, v. 15, n. 1, p. 33-41, 2005. Disponível em: <<http://www.uece.br/cienciaanimal/dmdocuments/Artigo5.2005.1.pdf>>. Acesso em: 11 de maio 2017.

ANTRAAN, Elliott M. et al. AHA Scientific Statement Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. **Circulation**, v. 115, p. 0Dt, 2007. Disponível em: <<http://www.biopathica.co.uk/Articles/Cardiac%20and%20Circulatory%20Problems/10%20-%20Circulation%20-%20The%20use%20of%20Non%20Steroidal%20Antiinflammatory.pdf>>. Acesso em: 18 de julho 2017.

ARAUJO, Leila Fernandes et al. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. **Arq Bras Cardiol**, v. 85, n. 3, p. 222-9, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2005001600016](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005001600016)>. Acesso em: 26 de junho 2017.

BATLOUNI, Michel. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 4, p. 556-63, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/v94n4a19.pdf>>. Acesso em: 08 de março 2017.

BEIRÃO, André Cardoso Teixeira Vilhena. **Interações medicamentosas dos Anti Inflamatórios não Esteróides (AINEs)**. Faculdade de medicina dentária, universidade do porto, Mestrado integrado em medicina dentária. Porto 2016. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/84465/2/138368.pdf>>. Acesso em: 06 de abril 2017.

CARVALHO, Wilson A. et al. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxygenase-2: Avanços Terapêuticos. 2004. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 54, n. 3, p. 448-464, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v54n3/v54n3a17.pdf>>. Acesso em 02 de fevereiro 2017.

CASTIER, Márcia B.; KLUMB, Evandro M.; ALBUQUERQUE, Elisa MN. O tratamento das doenças sistêmicas reumatológicas: uma análise crítica do uso dos AINHs, considerando o risco cardiovascular. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 12, p. 74-80, 2013. Disponível em: <[http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=408.pdf](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=408.pdf)>. Acesso em: 26 de junho 2017.

CHAHADE, Wiliam Habib; GIORGI, Rina Dalva Neubarth; SZAJUBOK, José Carlos Mansur. Antiinflamatórios não hormonais. **Einstein**, v. 6, n. 1, p. S166-S74, 2008. Disponível em: <<http://www.estudoorientado.com.br/conteudo/fckeditor/AINH.pdf>>. Acesso em: 06 de abril 2017.

CHEMSPIDER, Search and share chemistry. 2017. Disponível em: <<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2157.html?rid=f32b9c5a-65f4-4f1f-9956-3f4d6fb22372>>. Acesso em 22 de agosto 2017.

CORUZZI, Gabriella; VENTURI, Nicola; SPAGGIARI, Silvana. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. **Acta Bio Medica Atenei Parmensis**, v. 78, n. 2, p. 96-110, 2007. Disponível em: <<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiv-NLUI93VAhWEvZAKHaDzBnYQFgg4MAI&url=https%3A%2F%2Fwww.mattioli1885journals.com%2Findex.php%2Ffactabiomedica%2Farticle%2Fdownload%2F1911%2F1432&usg=AFQjCNF-DhkpqZUO3NaeffDCxsDalCGfRA>>. Acesso em: 03 de agosto 2017.

Da SILVA, Jerusa Marques. Et al. Antiinflamatórios não esteróides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.7, n.4, 2014. Disponível em: <<http://www.itpac.br/arquivos/Revista/74/artigo5.pdf>>. Acesso em: 11 de maio 2017.

FARIA, Evelyn Karoline de carvalho. Et al. Ação do ácido acetil salicílico nas células estomacais. **Revista conexão eletrônica**. Três Lagoas, MS v. 13 n. 1, Ano 2016. Disponível em: <<http://www.aems.edu.br/conexao/edicaoanterior/Sumario/2016/downloads/1.%20Ci>>

%C3%AAncias%20Biol%C3%B3gicas%20e%20Ci%C3%AAncias%20da%20Sa%C3%BAde/004\_Farm%C3%A1cia.pdf>. Acesso em: 19 de abril 2017.

FIGUEIREDO, L. M. F.; ALVES, Túlio César Azevedo. Uso dos anti-inflamatórios não esteróides no controle da dor aguda: revisão sistemática. **Rev Neurocienc**, v. 23, p. 463-67, 2015. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2015/2303/revisao/1070revisao.pdf>>. Acesso em 01 de abril 2017.

FITZGERALD, Garret A. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. **The American journal of cardiology**, v. 89, n. 6, p. 26-32, 2002. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ShoppingCartURL&\\_method=add&\\_eid=1-s2.0-S0002914902022348&originContentFamily=serial&\\_origin=article&\\_ts=1500430433&md5=15a69657cdac3d6c6db8def7548c8938](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ShoppingCartURL&_method=add&_eid=1-s2.0-S0002914902022348&originContentFamily=serial&_origin=article&_ts=1500430433&md5=15a69657cdac3d6c6db8def7548c8938)>. Acesso em: 06 de julho 2017.

FRANCO, Gilson Cesar. Nobre. 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: <[https://www.researchgate.net/profile/Luciane\\_Lopes2/publication/242240715\\_Uma\\_analise\\_critica\\_sobre\\_a\\_viabilidade\\_do\\_Uso\\_dos\\_inibidores\\_seletivos\\_de\\_coX2\\_em\\_odontologia\\_Viability\\_Of\\_the\\_USe\\_Of\\_SeleCti\\_Ve\\_COX2\\_inhibit\\_ORs\\_in\\_denti\\_St\\_Ry\\_CRiti\\_Cal\\_analy\\_SiS/links/004635305e844267a2000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Luciane_Lopes2/publication/242240715_Uma_analise_critica_sobre_a_viabilidade_do_Uso_dos_inibidores_seletivos_de_coX2_em_odontologia_Viability_Of_the_USe_Of_SeleCti_Ve_COX2_inhibit_ORs_in_denti_St_Ry_CRiti_Cal_analy_SiS/links/004635305e844267a2000000.pdf)>. Acesso em: 06 de abril 2017.

GARCIA JR, Idelmo Rangel et al. Uso dos inibidores seletivos da COX-2 na odontologia. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 34, n. 4, p. 167-171, 2005. Disponível em: <<http://dentalstudiopr.com.br/wp-content/uploads/2016/02/Rev-Odontol-UNESP-2005.pdf>>. Acesso em: 15 de junho 2017.

HILÁRIO, Maria Odete Esteves; TERRERI, Maria Teresa Ramos Ascensão; LEN, Cláudio Arnaldo. Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. **Jornal de Pediatria**, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v82n5s0/v82n5s0a11.pdf>>. Acesso em: 26 de junho 2017.

HOEFLER, Rogério. Inibidores da COX-2 e Riscos Cardiovasculares. **Boletim Farmacoterapêutica**, n. 05, ano 2004. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/78/12-boletimfarmacoterapeutica.pdf>>. Acesso em: 20 de março 2017.

KUMMER, Carmen Luize; COELHO, T, C, R, B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da cicloxigense-2 (COX-2): Aspectos Atuais. **Revista brasileira de anesthesiologia**, v. 52, n.4, 2002. Disponível em: <<http://sistemizacao04.pbworks.com/f/AINE+seletivos.pdf>>. Acesso em: 06 de abril 2017.

LÉRIAS, Joana Ribeiro. Celecoxibe e rofecoxibe: eficácia e segurança dos inibidores selectivos da Cox-2 comparativamente aos AINEs não selectivos. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 20, n. 1, p. 47-64, 2004. Disponível em: <<http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10008>>. Acesso em: 26 de junho 2017.

LOPES, Ricardo Oliveira Monteiro. **Aspirina: aspectos culturais, históricos e científicos**. 2012. Disponível em: <[http://bdm.unb.br/bitstream/10483/4095/2/2011\\_RicardoOliveiraMonteiroLopes.pdf](http://bdm.unb.br/bitstream/10483/4095/2/2011_RicardoOliveiraMonteiroLopes.pdf)>. Acesso em: 21 de agosto 2017.

MENDES, Reila Tainá. et al. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. **Rev. bras. reumatol**, v. 52, n. 5, p. 774-782, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n5/v52n5a11.pdf>>. Acesso em: 08 de março 2017.

MONTEIRO, Elaine, Cristina, Almeida. Et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES). **Temas de reumatologia clínica**. São Paulo, v. 9, n. 2, p. 53-63, 2008. Disponível em: <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id\\_materia=3744&fase=imprime](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3744&fase=imprime)>. Acesso em: 08 de março 2017.

MOREIRA, Alan Leite. **Uso do ácido acetilsalicílico na prevenção de doenças cardiovasculares**. 2014. Disponível em: <<http://rei.biblioteca.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/553/1/ALM11072014.pdf>>. Acesso em: 25 de abril 2017.

MOREIRA, T. S. et al. Extração e purificação de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais ciclo-oxigenase-2 seletivos. **Química Nova**, v. 32, p. 1324-8, 2009. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Carlos\\_Fraga2/publication/262742849\\_Extracti\\_on\\_and\\_purification\\_of\\_selectives\\_ciclooxygenase-2\\_nonsteroidal\\_antiinflammatory\\_drugs/links/545ce05a0cf27487b44d42c1.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Fraga2/publication/262742849_Extracti_on_and_purification_of_selectives_ciclooxygenase-2_nonsteroidal_antiinflammatory_drugs/links/545ce05a0cf27487b44d42c1.pdf)>. Acesso em: 08 de março 2017.

MOSQUINI, Aline Fernanda; ZAPPA, Vanessa; MONTANHA, F. P. Características farmacológicas dos antiinflamatórios não esteroidais – revisão de literatura. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, n. 17, Julho de 2011. Disponível em: <[http://faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/6h0FjaE6pV43ipQ\\_2013-6-26-16-31-18.pdf](http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/6h0FjaE6pV43ipQ_2013-6-26-16-31-18.pdf)>. Acesso em: 11 de maio 2017.

PANCOTE, Camila Garcel. **Planejamento, síntese e avaliação biológica de derivados pirrólicos com potencial atividade antiinflamatória**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <[https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj464qJyMfVAhUI0iYKHTJHBf0QFggyMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.teses.usp.br%2Fteses%2Fdisponiveis%2F9%2F9138%2Ftde-11082009-121717%2Fpublico%2Ftese\\_pancote.pdf&usg=AFQjCNG-zfNQCXmY6cs-ElwCFIA232NVLg](https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj464qJyMfVAhUI0iYKHTJHBf0QFggyMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.teses.usp.br%2Fteses%2Fdisponiveis%2F9%2F9138%2Ftde-11082009-121717%2Fpublico%2Ftese_pancote.pdf&usg=AFQjCNG-zfNQCXmY6cs-ElwCFIA232NVLg)>. Acesso em: 02 de agosto 2017.

SILVA, Afonso F. D. SILVA, Denise A. D. Fármacos Anti-inflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia comercial do município de Itaocara, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 3, n. 2, p. 1-14, 2012. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4125914.pdf>>. Acesso em: 26 de junho 2017.

SILVA, P. C.; PERASSOLO, M. S.; SUYENAGA, E, S. BENEFÍCIOS E RISCOS DO USO DE COXIBES. **Revista eletrônica de farmácia**, v. 7(2), 14 - 33, ano 2010. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/11857.pdf>>. Acesso em: 24 de abril 2017.

TAVARES, Tânia Isabel Almeida. Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2. **Universidade Fernando**

**Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde.** Porto, 2012. Disponível em: <[http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3749/3/PPG\\_TaniaTavares.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3749/3/PPG_TaniaTavares.pdf)>. Acesso em: 08 de março 2017.

TEIXEIRA, A, É, E, Albuquerque. Efeito protetor do complexo de rutênio contra a lesão gástrica induzida por naproxeno: possível papel regulador da enzima guanilato ciclase solúvel. **Universidade federal do ceará, faculdade de medicina, departamento de fisiologia e farmacologia, programa de pós-graduação em farmacologia.** Fortaleza – CE. 2015. Disponível em: <[http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/15807/1/2015\\_dis\\_aeeateixeira.pdf](http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/15807/1/2015_dis_aeeateixeira.pdf)>. Acesso em: 08 de março 2017.

VARALDA, Daniela B. MOTTA, Antônio A. Reações adversas aos antiinflamatórios não esteroidais. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** V. 32, p. 27-33, 2009. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/revistas/Vol321/ART%201-09%20-%20Rea%C3%A7%C3%B5es%20adversas%20aos%20anti-inflamat%C3%B3rios.pdf>>. Acesso em: 18 de maio 2017.

VERDASCA, A, C, R, D, S. **Utilização dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINES) em Medicina Dentária: Indicações, Contra-Indicações e Efeitos Adversos.** Mestrado integrado em medicina dentária, UNIVERSIDADE DO PORTO. Ano de 2015. Disponível em: <[https://sigarra.up.pt/fmdup/pt/pub\\_geral.show\\_file?pi\\_gdoc\\_id=515175.pdf](https://sigarra.up.pt/fmdup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=515175.pdf)>. Acesso em: 09 de fev. 2017.

WANNMACHER, Lenita. **Inibidores seletivos de cicloxigenase-2 revisitados um ano depois,** 2005. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE\\_URM\\_01C\\_0205.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_01C_0205.pdf)>. Acesso: 20 de março 2017.