

Tânia Isabel Almeida Tavares

**Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores
seletivos da ciclo-oxigenase 2**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Ciências Farmacêuticas

Porto, 2012

Tânia Isabel Almeida Tavares

**Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores
seletivos da ciclo-oxigenase 2**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Ciências Farmacêuticas

Porto, 2012

Tânia Isabel Almeida Tavares

**Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores
seletivos da ciclo-oxigenase 2**

Trabalho realizado por:

(Tânia Isabel Almeida Tavares)

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professora Doutora Adriana Pimenta

Co-orientador: Professora Doutora Renata Souto

Resumo

Os anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (Coxibes) são fármacos utilizados no tratamento da dor e inflamação crónica, principalmente em patologias de origem musculoesquelética, como a artrite reumatóide, osteoartrose e espondilite anquilosante. Os Coxibes têm como objetivo a inibição seletiva de uma das isoformas da enzima ciclo-oxigenase, a COX-2, que regula a produção dos principais prostanóides envolvidos no processo inflamatório, na dor e na febre. Existe evidência clínica de que os Coxibes podem também atuar na prevenção de cânceros e na doença de Alzheimer, devido à indução da COX-2 em diversos tecidos.

Os Coxibes possuem eficácia terapêutica semelhante aos anti-inflamatórios não esteróides clássicos, no entanto, demonstram uma diminuição significativa dos efeitos adversos gastrointestinais, característicos dessa classe. Contudo, só após a sua comercialização foi possível observar o aumento do risco cardiovascular associado ao tratamento com Coxibes. A análise do estudo VIGOR levantou as primeiras dúvidas, mas foram os resultados do estudo APPROVe que desencadearam a retirada voluntária do Vioxx® em setembro de 2004, seguindo-se a retirada de mais dois fármacos desta classe.

A publicação de diversos ensaios clínicos evidenciam o aumento generalizado do risco cardiovascular, que inclui aumento do risco de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, sendo que estes efeitos adversos agravam-se em doentes com antecedentes de risco cardiovascular.

Na sequência destes resultados, as entidades internacionais, FDA e EMA, emitiram advertências de utilização dos Coxibes, devendo estes ser prescritos na menor dose eficaz, durante o mais curto intervalo de tempo, a fim de evitar o risco associado ao tratamento prolongado.

Torna-se assim premente a avaliação dos benefícios gastrointestinais e dos riscos cardiovasculares dos Coxibes, de modo a aferir a segurança da sua utilização. É esta a questão central do presente trabalho, que adicionalmente pretende abordar de forma transversal a classe dos Coxibes, através da revisão da sua evolução histórica, do seu mecanismo de ação e das suas características farmacocinéticas particulares.

Abstract

The non-steroidal anti-inflammatory selective cyclooxygenase-2 inhibitors (Coxibs) are drugs used in the treatment of pain and chronic inflammation, especially in pathologies of musculoskeletal origin, such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis and ankylosing spondylitis. The Coxibs have as their main goal the selective inhibition of one of the cyclooxygenase isoforms, COX-2, which regulates the production of the major prostanoids involved in the inflammatory process, pain and fever. There are clinical evidences that Coxibs can also act in preventing cancers and Alzheimer's disease, due to induction of COX-2 in several tissues.

Although Coxibs have similar therapeutic efficacy when compared with classic non-steroidal anti-inflammatory drugs, they demonstrated a significant decrease of gastrointestinal adverse effects, which are characteristic of this class. However, only after its commercialization it was possible to observe an increased cardiovascular risk associated with the treatment with Coxibs. The analyses of the VIGOR study raised the first doubts, but it were the results of the APPROVe study that led to the voluntary withdrawal of Vioxx® in September 2004, followed by the withdrawal of two more drugs of this class.

The publication of several trials confirmed the overall increase in cardiovascular risk, including the risk of myocardial infarction, stroke, cardiac insufficiency and arterial hypertension, particularly in patients with a history of cardiovascular risk.

Following these results, international agencies, FDA and EMA issued safety measures regarding the use of Coxibs, which must be prescribed at the lowest effective dose for the shortest periods of time, avoiding the risks of prolonged treatment.

Evaluation of gastrointestinal benefits and cardiovascular risks of Coxibs is therefore mandatory, in order to check the safety of its use, and is the main issue addressed in this work. Additionally, a revision of the historical evolution, mechanism of action and pharmacokinetics characteristics of the Coxibs class is done.

Agradecimentos

Ao longo desta etapa, foram várias as pessoas que estiveram sempre ao meu lado, às quais quero expressar o meu agradecimento:

Aos meus pais pelo amor, compreensão e apoio nesta caminhada, e por me possibilitarem a concretização de um sonho.

À minha irmã Diana pelo carinho e amizade, e pelo apoio incondicional especialmente nesta etapa da minha vida.

Ao Roberto, pela amizade e incentivo na concretização deste projeto.

Aos meus amigos, que comigo trilharam estes cinco anos, e em especial à Gisela, pela amizade, apoio e por todas as experiências partilhadas.

À Professora Doutora Adriana Pimenta e Professora Doutora Renata Souto, pela orientação da minha monografia, disponibilidade e dedicação sempre constantes.

Índice

I. Introdução.....	1
II. Os Coxibes.....	3
1. Aspectos Históricos.....	3
2. Mecanismo de Ação.....	8
3. Relação Estrutura Atividade.....	12
4. Ações Farmacológicas.....	15
i. Efeito Anti-inflamatório.....	15
ii. Efeito Analgésico.....	16
iii. Efeito Antipirético.....	16
5. Características Farmacocinéticas.....	17
6. Utilizações Terapêuticas.....	20
7. Efeitos Adversos.....	22
i. Efeitos Gastrointestinais.....	22
ii. Efeitos na Tensão Arterial, Efeitos Renais e Renovasculares.....	25
iii. Efeitos Cardiovasculares.....	28
iv. Outros Efeitos.....	31
III. Avaliação da Eficácia e Segurança dos Coxibes.....	32
i. Segurança Gastrointestinal dos Coxibes <i>versus</i> AINEs.....	33
ii. Segurança Cardiovascular dos Coxibes.....	41
IV. Situação Atual.....	50
V. Conclusão.....	51
VI. Referências Bibliográficas.....	52

Índice de Figuras

Figura 1	Representação da biossíntese das PGs a partir do AA. Adaptado de Rao e Knau, 2008.....	8
Figura 2	Representação estrutural da COX-2 (Blobaum e Marnett, 2007)	12
Figura 3	Estruturas químicas dos Coxibes (Coruzzi <i>et al.</i> , 2007)	17
Figura 4	Efeitos dos Coxibes na produção de PGI ₂ e TxA ₂ em artérias normais e ateroscleróticas (Antman <i>et al.</i> , 2007).....	29

Índice de tabelas

Tabela 1	Coxibes, datas de aprovação e retirada do mercado.....	7
Tabela 2	Segurança gastrointestinal dos Coxibes comparativamente com AINEs clássicos.....	38
Tabela 3	Segurança cardiovascular dos Coxibes comparativamente com AINEs clássicos.....	45

Lista de Abreviaturas

AA	Ácido Araquidónico
AAS	Ácido Acetilsalicílico
ADAPT	<i>Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
APC	<i>Adenoma Prevention with Celecoxib</i>
APPROVe	<i>Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx</i>
AR	Artrite Reumatóide
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI	Intervalo de Confiança, do inglês <i>Confidence Interval</i>
CINODs	<i>Cyclo-oxygenase-inhibiting NO-donating Drugs</i>
CLASS	<i>Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study</i>
CONDOR	<i>Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis</i>
COX	Ciclo-oxigenase
CRESCENT	<i>Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial</i>
CV	Cardiovascular
DA	Doença de Alzheimer
EDGE	<i>Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal and Tolerability and Effectiveness</i>
EM	Enfarte do Miocárdio
EMA	Agência Europeia do Medicamento, do inglês <i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAP	Polipose Adenomatosa Familiar, do inglês <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
FDA	Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
GI	Gastrointestinal

HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
IC ₅₀	Concentração de Inibição em 50%
IECAs	Fármacos Inibidores Enzima Conversão Angiotensina
IL-1	Interleucina-1
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LOX	Lipoxigenase
LTs	Leucotrienos
MEDAL	<i>Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term</i>
OA	Osteoartrose
ON	Óxido Nítrico
OD	<i>Odds ratio</i>
PGs	Prostaglandinas
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandia F _{2α}
PGG ₂	Prostaglandina G ₂
PGH ₂	Prostaglandina H ₂
PGI ₂	Prostaciclina
PreSAP	<i>Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps</i>
RR	Risco Relativo
SUCCESS-I	<i>Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study I</i>
T _{1/2}	Tempo de semi-vida
TA	Tensão Arterial
TARGET	<i>Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial</i>
TGF-β	Fator de Transformação de Crescimento β
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral α
TxA ₂	Tromboxano A ₂
UE	União Europeia
VIGOR	<i>Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research</i>
5-HETE	Ácido 5-hidroxieicosatetraenóico

I. Introdução

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) encontram-se entre os fármacos mais prescritos em todo o mundo. Os seus benefícios devem-se aos seus efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos (Sostres *et al.*, 2010), estando indicados no alívio da dor ligeira a moderada, em tratamentos por curtos períodos de tempo. Os AINEs estão também indicados em tratamentos longos nos casos em que a dor seja de etiologia musculoesquelética, como é o exemplo da artrite e osteoartrose (OA), podendo a dor estar associada ou não a um processo inflamatório (EMA, 2006).

Os AINEs inibem a ciclo-oxigenase (COX), enzima responsável pela síntese das prostaglandinas (PGs), uma vez que converte o ácido araquidónico (AA) em intermediários lipídicos, levando à formação de PGs e tromboxano (TxA₂). Esta enzima possui duas isoformas, a COX-1 (constitutiva ou fisiológica) e a COX-2 (indutiva ou inflamatória), sendo que os AINEs clássicos inibem ambas as isoformas (FitzGerald e Patrono, 2001).

O seu uso por longos períodos de tempo está condicionado pelos efeitos gastrointestinais (GI), que incluem dispepsia, dor abdominal, perfuração e hemorragia gástrica ou duodenal. Surge então uma nova classe de AINEs, os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2, conhecidos pela designação de Coxibes, com o intuito de minimizar os efeitos adversos dos AINEs clássicos (FitzGerald e Patrono, 2001).

O desenvolvimento destes fármacos foi baseado na hipótese de que a COX-2 está implicada na síntese de PGs, que medeiam a inflamação, e que a COX-1 é a fonte das mesmas prostaglandinas no epitélio gástrico, conferindo-lhe citoproteção (FitzGerald, 2004). Os primeiros Coxibes a entrar no mercado foram o Rofecoxib e Celecoxib, em 1999. A sua aprovação pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) foi baseada em estudos clínicos, randomizados e de curto prazo que comparavam estes fármacos, os AINEs clássicos e um placebo, e que demonstraram igual eficácia e diminuição dos efeitos GI com os Coxibes (Grosser *et al.*, 2006).

Em 2001, o Valdecoxib é aprovado pela FDA, e no ano seguinte, a Agência Europeia do Medicamento (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) aprova a

comercialização do Etoricoxib e Parecoxib na União Europeia (UE). Posteriormente, foi concedida a entrada no mercado do Lumiracoxib, em 2006, também na UE, ao passo que a FDA não aprovou a comercialização deste fármaco nos Estados Unidos da América (EUA) (Praticò e Dogné, 2005)

Atualmente são associados aos Coxibes graves efeitos adversos a nível cardiovascular (CV) que incluem risco aumentado de enfarte do miocárdio (EM), acidentes vasculares cerebrais (AVCs), insuficiência cardíaca (IC) e hipertensão arterial (HTA), sendo que estes efeitos adversos se agravam em doentes com antecedentes de risco CV (Antman *et al.*, 2007).

De facto, no ano 2000, surgiram os primeiros indícios de que os Coxibes aumentariam o risco de eventos CV, no estudo *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR), que comparava os efeitos GI do Rofecoxib e do Naproxeno em pacientes com artrite reumatóide (AR) (Bombardier *et al.*, 2000). Em setembro de 2004, a Merck® anunciou a retirada do mercado do Vioxx® (Rofecoxib) devido ao aumento de eventos trombóticos graves descritos no estudo *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx* (APPROVe) (Cairns, 2007), e algum tempo depois o estudo *Adenoma Prevention with Celecoxib* (APC), sobre o Celecoxib, demonstrou que este Coxibe também possuía elevado risco CV (Solomon *et al.*, 2005).

O Bextra® (Valdecoxib) foi associado a reações cutâneas graves, e em abril de 2005, a FDA e EMA solicitaram à Pfizer® a retirada voluntária do fármaco do mercado, mantendo-se atualmente este fármaco suspenso na Europa (EMA, 2006). Também o Lumiracoxib foi suspenso pela EMA, em dezembro de 2007, devido a reações hepáticas graves (INFARMED, 2007).

Os Coxibes tornaram-se assim uma classe de fármacos controversa. Nesse sentido, esta revisão bibliográfica tem como objetivo analisar a eficácia e o perfil segurança dos Coxibes, bem como o seu mecanismo de ação e efeitos adversos, através da revisão da literatura publicada até ao presente momento.

II. Os Coxibes

1. Aspetos Históricos

A história dos anti-inflamatórios não esteróides antecede o início da medicina moderna. Os antigos egípcios utilizavam o mirtilo e a casca de salgueiro na dor reumática, tal como estava descrito no papiro de Ebers, o mais antigo texto médico onde se encontra informação relativa à utilização de soluções de plantas no tratamento da dor e inflamação (Blobaum e Marnett, 2007). Mais tarde, Hipocrates (460-377 a. C.) recomendava a casca de salgueiro no alívio da dor e da febre (Hawkey, 2005).

Em 1828, a salicina era isolada da casca de salgueiro (*Salix alba*) por Johann Andreas Buchner, sendo que em 1838, Rafaelle Piria tratou este composto de modo a produzir ácido salicílico, que também podia ser encontrado em várias espécies de *Spiraea*, nomeadamente *Spiraea ulmaria*. Posteriormente, Hammond Kolbe sintetizou o ácido salicílico, que começou a ser produzido industrialmente em 1874 (Vonkkeman e Van de Laar, 2010).

Anos depois, em 1897, Felix Hoffman, funcionário da Bayer®, adicionou um grupo acetil ao ácido salicílico depois de o seu pai ter tomado ácido salicílico para o tratamento da artrite e se ter queixado do sabor amargo. Surge assim o ácido acetilsalicílico (AAS), o primeiro fármaco anti-inflamatório não esteróide, que começou a ser comercializado como Aspirina®, pela Bayer®, em 1899 (Vane, 2000).

A comercialização da Aspirina® rapidamente se tornou num verdadeiro sucesso até que em 1938 Douthwaite e Lintott publicam um artigo no jornal britânico *The Lancet*, onde demonstram que este fármaco provoca efeitos adversos ao nível gástrico, nomeadamente hemorragia gástrica. Anos depois é demonstrada o seu efeito anti-agregante plaquetar, estando esta ação associada a uma redução no EM e de AVCs. Em 1980, a FDA aprova a Aspirina® para essa indicação terapêutica (Vonkkeman e Van de Laar, 2010).

Após a síntese do AAS, outros fármacos foram desenvolvidos, como a Fenilbutazona, em 1946, que durante alguns anos foi um enorme sucesso pelas suas características anti-inflamatórias e analgésicas até ser associada a diversos efeitos adversos. Seguiu-se também a descoberta da Indometacina, na década de sessenta, e do Ibuprofeno,

comercializado pelos Laboratórios Boots®, como Brufen®, entre outros fármacos anti-inflamatórios que foram surgindo (Rainsford, 2007).

As primeiras classes de AINEs a serem desenvolvidas não foram sujeitas a estudos de eficácia com modelos animais, nem contaram com o apoio de disciplinas importantes na investigação farmacêutica, como a farmacologia e a toxicologia (Marnett, 2009).

Apenas na década de setenta é descoberto o mecanismo de ação do AAS, por Sir John Robert Vane, ao demonstrar que o AAS e os restantes AINEs inibem a produção de PGs que estão envolvidas no processo inflamatório (Rao e Knaus, 2008).

Este acontecimento marca uma nova era na pesquisa e investigação dos AINEs, estabelecendo a COX como um importante alvo molecular no desenvolvimento de novos fármacos, com efeitos significativos na redução da inflamação, dor e febre. Apesar de esta classe terapêutica possuir diferentes estruturas, farmacocinética e farmacodinamia, partilha entre si o mesmo mecanismo de ação, indicações terapêuticas e efeitos secundários. No entanto, os graves efeitos adversos GI associados aos AINEs, tornou premente a descoberta de novas alternativas farmacológicas a estes fármacos (Rainsford, 2007).

Assim, a identificação da segunda isoforma da COX, a COX-2, no ano de 1989, por parte de Philip Needleman, abriu a possibilidade para a investigação de moléculas que a bloqueiam seletivamente, de modo a se manterem os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos dos AINEs, preservando as importantes funções homeostáticas da COX-1 (Hawkey, 2005; Takemoto *et al.*, 2008).

Esta descoberta levantou a hipótese de que as PGs anti-inflamatórias são produzidas através da isoforma constitutiva da COX (COX-1), ao passo que as PGs pró-inflamatórias são produzidas pela isoforma indutiva, a COX-2. Deste modo, os investigadores tentaram desenvolver um fármaco anti-inflamatório e analgésico que inibisse apenas a COX-2, o que levaria a uma diminuição dos efeitos adversos comparativamente com os AINEs clássicos (Rao e Knaus, 2008).

Em 1995, a primeira geração de Coxibes a serem sintetizados, o Rofecoxib e o Celecoxib, começam a ser sujeitos a vários ensaios clínicos, que acabam por demonstrar

que estes fármacos reduzem a dor e a inflamação aguda e crónica, tendo igual eficácia aos AINEs e melhor segurança GI (Hawkey, 2005).

A 31 de dezembro de 1998, a FDA aprova a comercialização nos EUA do Celebrex® (Celecoxib) e, em maio de 1999, autoriza a entrada no mercado do Vioxx® (Rofecoxib). Assim que colocados em comercialização, os Coxibes são rapidamente um sucesso de vendas (FitzGerald, 2003).

Seguiu-se a síntese de uma segunda geração de Coxibes, que incluía o Valdecoxib, Etoricoxib, Parecoxib e Lumiracoxib. Estes fármacos possuíam maior seletividade para a COX-2, e eficácia no tratamento da gota e espondilite anquilosante. No entanto, não foi possível verificar uma melhoria substancial na segurança cardiovascular destes Coxibes, uma vez que também foram associados a efeitos renais e ao aumento do risco CV (FitzGerald, 2003; Stichtenoth e Frolich, 2003; Sooriakumaran, 2006)

O Valdecoxib (Bextra®) da companhia Pfizer® foi aprovado pela FDA para comercialização nos EUA, em novembro de 2001, mas apenas em março de 2003, a EMA concede autorização para a sua comercialização na UE (FDA, 2012).

Em 2002, o Etoricoxib (Arcoxia®) da Merck® e o Parecoxib (Dynastat®), são aprovados pela EMA e lançados no mercado europeu, sendo que o Parecoxib estava indicado na dor pós-cirúrgica, administrado sob a forma de preparação injetável (FitzGerald, 2003).

O Lumiracoxib também foi comercializado na UE, em 2006, através da Novartis®, sob o nome comercial Prexige®, não tendo obtido autorização da FDA para entrar no mercado nos EUA (Burton, 2007).

No ano 2000, o estudo VIGOR levanta as primeiras dúvidas a respeito do risco CV dos Coxibes, dado o aumento de ocorrência de eventos CV graves nos pacientes do grupo do Vioxx®, comparativamente com os pacientes do medicados com Naproxeno (Bombardier *et al.*, 2000).

Na sequência destes resultado e de alertas de ocorrência de eventos arteriais trombóticos após a comercialização do Rofecoxoib e Celecoxib, em julho de 2002 a EMA dá início a um procedimento de revisão de segurança dos Coxibes (EMA, 2006).

Mas é a suspensão do estudo APPROVe, onde se analisava o uso do Rofecoxib na prevenção de adenomas benignos do cólon, que leva à retirada do Rofecoxib do mercado, devido ao aumento de eventos trombóticos graves, onde se inclui EM e AVCs. Assim, em setembro de 2004, o Rofecoxib é retirado voluntariamente do mercado, pela Merck®, após a interrupção deste estudo (EMA, 2004).

Em dezembro de 2004, a FDA emite alguns alertas sobre outros Coxibes. Primeiramente comunica que o Bextra® estava contraindicado em doentes que já tinham sido sujeitos a cirurgia de bypass da artéria coronária, e pouco tempo depois suspende o estudo clínico APC, alertando os médicos para que o Celecoxib deva ser prescrito na menor dose possível pelo menor período de tempo, dada a associação do risco CV com o aumento da dose (Antman *et al.*, 2007).

O Bextra® acaba também por ser retirado voluntariamente do mercado pela Pfizer®, em abril de 2005, segundo recomendação da EMA, sob suspeita de reações cutâneas graves, bem como de elevado risco CV. Nesse mesmo ano, a Comissão Europeia anuncia a suspensão da Autorização de Comercialização desse fármaco na UE (EMA, 2005).

Em julho de 2005, como resultado do procedimento de revisão de segurança dos Coxibes realizado pela EMA, o Comité de Medicamentos de Uso Humano, (CHMP, do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use*) concluiu que o aumento do risco CV dos Coxibes é um efeito característico desta classe, estando associado com o tempo de duração do tratamento e a dose administrada (EMA, 2006).

Por sua vez, o Lumiracoxib foi associado a lesões hepáticas graves, tendo a EMA emitido várias advertências quanto à sua utilização terapêutica em doentes com hepatopatia e aconselhado a monitorização da função hepática em doentes em tratamento com Lumiracoxib. No entanto, a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do Lumiracoxib na UE foi revogada pela EMA, em dezembro de 2007 (Laine *et al.*, 2008; INFARMED, 2007).

A tabela 1 resume os principais locais de comercialização e datas de aprovação dos Coxibes, considerando apenas o primeiro nome comercial colocado no mercado.

Tabela 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

2. Mecanismo de Ação

Os eicosanóides estão presentes no controlo de diversos processos biológicos, sendo mediadores e moduladores importantes na inflamação. Estes compostos são produzidos a partir de precursores fosfolipídicos, por via da COX, lipoxigenase (LOX), pelo Citocromo P450 ou monoenzimaticamente (Smith *et al.*, 2000).

A via da LOX é responsável pela formação de leucotrienos (LTs), entre outros eicosanóides, como o Ácido 5-hidroxi-eicosatetraenóico (5-HETE). Por outro lado, os produtos resultantes da COX são os prostanóides, uma classe de lípidos que engloba as cinco PGs biologicamente ativas, PG D₂, PG E₂, PG F_{2α}, PG I₂ e TxA₂, com funções importantes na fisiologia e fisiopatologia da inflamação e nocicepção (Khanapure *et al.*, 2007). O mecanismo de biossíntese das PGs pode ser observado na Figura 1.

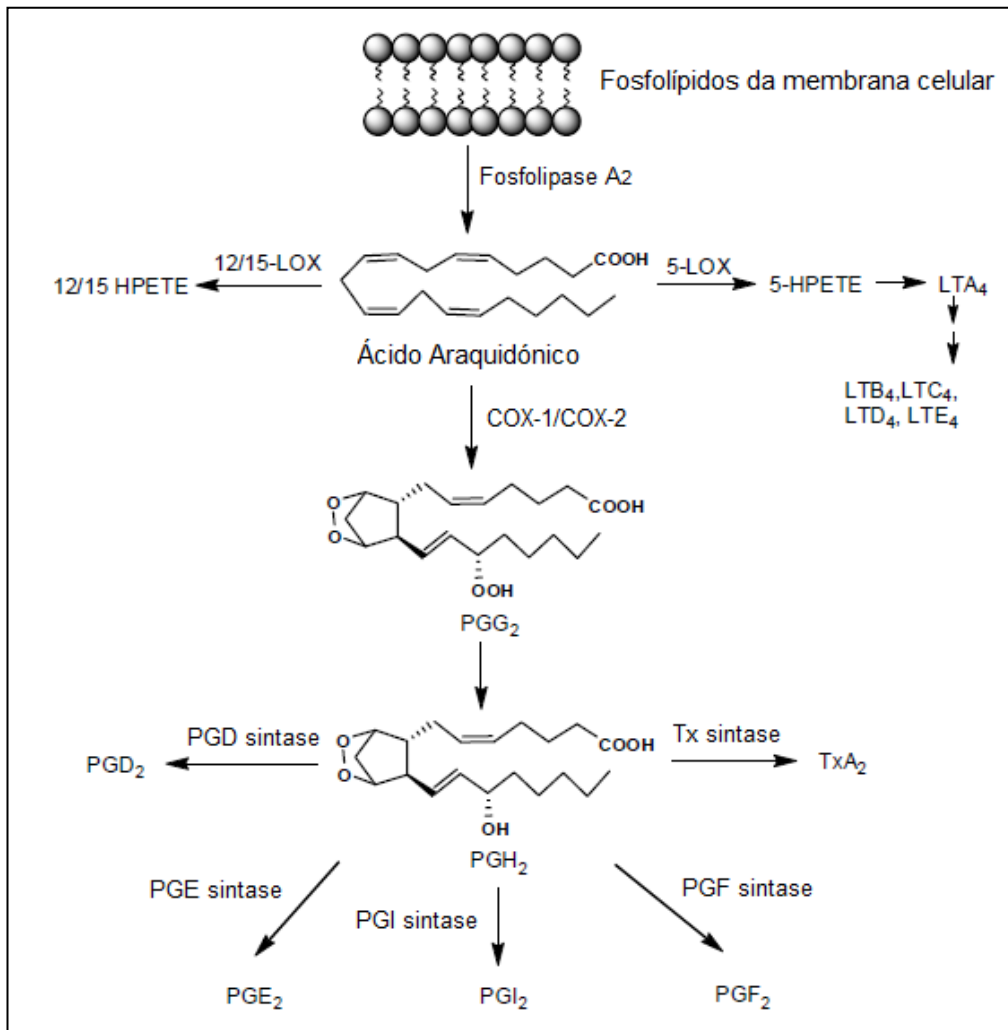


Figura 1- Representação da biossíntese das PGs a partir do AA. Adaptado de Rao e Knau, 2008.

O AA, ácido gordo presente nas membranas celulares, é um precursor da síntese das PGs. Em resposta a estímulos o AA é libertado da bicamada fosfolipídica, devido à atividade da enzima fosfolipase A₂ e convertido, por ação enzimática, em eicosanóides. Quando o AA é libertado, a COX intervém em duas reações. Na primeira, a COX converte o AA em prostaglandina G₂ (PGG₂) e, na segunda reação, a peroxidase reduz a PGG₂ a prostaglandina H₂ (PGH₂). Este intermediário endoperóxido é processado por sintases específicas das células, de forma a produzir as cinco PG primárias biologicamente ativas (Rao e Knaus, 2008).

Os produtos finais bioativos, abandonam as células por um processo de transporte mediado, a fim de ativarem os recetores prostanóides acoplados à proteína G ou interagir com outros recetores nucleares, assumindo funções fisiológicas específicas (Rouzer e Marnett, 2009; Smith *et al.*, 2000). A ligação aos recetores acoplados à proteína G, difere na seletividade agonista, na distribuição pelos tecidos e nas vias de transdução de sinal (Zeilhofer, 2007). As PGs possuem um tempo de semi-vida (T_{1/2}) curto, pelo que ativam os recetores membranares junto ao seu local de formação e são denominadas de autocóides (Grosser, 2006).

Na biossíntese das PGs, a COX possui um papel fundamental no desenvolvimento deste processo (Botting, 2010). Esta enzima é uma proteína bifuncional, uma vez que possui atividade ciclo-oxigenase e peroxidase (POX) (Grosser *et al.*, 2006). As duas reações da COX, apesar de ocorrerem em locais distintos, estão funcionalmente interligados. Assim, a reação da COX ocorre num canal hidrofóbico no interior da enzima, ao passo que a reação da POX, tem lugar num local ativo perto da superfície da proteína, contendo um grupo heme. *In vitro*, é possível demonstrar que a POX não é dependente da COX, no entanto, esta depende diretamente da POX e do seu grupo heme para que possa ocorrer a oxidação com libertação de dois eletrões (Smith *et al.*, 2000).

A COX, para além de atividades catalíticas diferentes, possui duas isoformas: COX-1 e COX-2 (Rao e Knaus, 2008), estando ambas codificadas em diferentes genes e cromossomas (Zarraga e Schwarz, 2007).

A COX-1, designada também de constitutiva, é expressa na maioria dos tecidos e células, como é o caso do endotélio, monócitos, plaquetas, tubos coletores renais ou nas vesículas seminais (Rao e Knaus, 2008). As suas funções no organismo humano passam

pela 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 intervindo no processo inflamatório (Rang, 2008).

As PGs sintetizadas por intermédio da COX-2 amplificam o grau de inflamação, que já havia sido iniciado por outros mediadores inflamatórios, levando ao aumento da permeabilidade vascular e ao edema (Rao e Knaus, 2008). A COX-2 é expressa em resposta a estímulos inflamatórios, por exemplo, lipopolissacarídeos libertados por bactérias, interleucinas (IL-1), fatores de necrose tumoral (TNF- α), podendo ser induzida numa grande variedade de células e tecidos, incluindo o endotélio vascular, osteoclastos, monócitos e macrófagos (Rao e Knaus, 2008). A COX-2 é expressa em placas ateroscleróticas, durante a angiogénese, durante a cicatrização de feridas e em células epiteliais neoplásicas (White, 2007). Além do papel da COX-2 na inflamação, esta isoenzima também desempenha outras funções fisiológicas, estando presente de forma indutiva ou constitutiva noutros órgãos (Fries e Grosser, 2005).

Em experiências em ratos, a COX-2 foi encontrada em células do epitélio intestinal durante a oncogénese, estando a sua expressão aumentada nos processos de resistência à apoptose e de invasão celular. Foi ainda possível relacionar a inibição da COX-2 com uma diminuição do crescimento neoplásico (Yana e Arber, 2006). Em diversos tecidos neoplásicos, que incluem os adenocarcinomas colo-retais, cancro gástrico, do esófago, do pulmão entre outros, tem-se verificado níveis elevados desta isoenzima, estando a COX-2 associada a processos de carcinogénese, inibição da apoptose, angiogénese, promoção tumoral e também na proliferação de metástases. Deste modo, a COX-2 torna-se um alvo no tratamento e prevenção de cancros, existindo ensaios clínicos que demonstram a eficácia dos Coxibes na redução do risco de incidência de cancro do cólon (Ghosh *et al.*, 2010; Shi e Klotz, 2008).

Adicionalmente, a COX-2 é expressa constitutivamente no cérebro, estando especialmente presente neurónios piramidais, os quais são afetados na doença de Alzheimer (DA). Além disso, esta doença possui uma forte componente inflamatória iniciada pelos depósitos amilóides, além de que nas lesões cerebrais da DA estão presentes citocinas pro-inflamatórias, proteínas de fase aguda, PGs e outros mediadores inflamatórios, estando a expressão da COX-2 aumentada no córtex cerebral, em doentes

com DA. Foi assim levantada a hipótese de que os AINEs poderiam intervir de forma positiva na prevenção e progressão da doença, tendo sido realizados alguns estudos epidemiológicos nesse sentido (ADAPT Research Group, 2006; McGeer e McGeer, 2007; Simmons *et al.*, 2004; Trepaniera e Milgrama, 2010).

Nas células, as COX-1 e -2 estão presentes na superfície luminal do retículo endoplasmático ou noutras membranas do núcleo. No entanto, a COX-2 existe em maior concentração dentro do núcleo, levantando a possibilidade de que os produtos por si formados possam afetar acontecimentos nucleares através de recetores presentes no núcleo (Smith *et al.*, 2000).

Os prostanóides são libertados em resposta a vários estímulos e têm a importante função de manter a homeostase local do organismo, atuando em diversos recetores presentes na superfície das células alvo. Esta classe de eicosanóides desempenha um papel ativo na inflamação aguda, como mediadores e moduladores do processo inflamatório, na medida em que a PGE₂ e PGI₂ aumentam o grau de inflamação, provocando assim a resposta inflamatória, dependente do estímulo e do local do corpo. Em alguns casos, as PGs podem ter efeito antagonista entre si (Kawada *et al.*, 2012; Narumiya, 2009).

As PGs possuem ações bem definidas e exercem funções a nível GI, CV, pulmonar, renovascular, sistema imune, reprodutor e também no sistema nervoso central. O TxA₂ presente predominantemente nas plaquetas provoca agregação plaquetária e vasoconstrição, já a PGD₂ e a PGI₂ têm efeito vasodilatador e inibem a agregação plaquetária. A PGF_{2α} provoca contração uterina em humanos, e a PGE₂ está presente nas respostas inflamatórias e é um mediador da febre. Esta é a PG mais complexa, uma vez que atua em vários recetores, nomeadamente os recetores EP1, EP2 e EP3 (Antman *et al.*, 2007; Rang, 2008).

3. Relação Estrutura Atividade

A seletividade dos Coxibes para a COX-2 depende das diferenças estruturais entre as duas isoformas da COX. As estruturas das duas isoformas são semelhantes, tanto a COX-1 como a COX-2 são homodímeros com um peso molecular de 71 kDa e contendo na sua constituição péptidos de diferentes tamanhos. A COX-1 possui 576 aminoácidos e a COX-2 é composta por 581 aminoácidos, sendo as suas estruturas análogas em cerca de 60%, o que as torna praticamente sobreponíveis tridimensionalmente.

As suas subunidades são formadas por três domínios estruturais, o domínio de fator de crescimento epidérmico (resíduos 34-72), domínio de ligação membranar (resíduos 73-116) e o domínio catalítico, tal como representado na Figura 2.

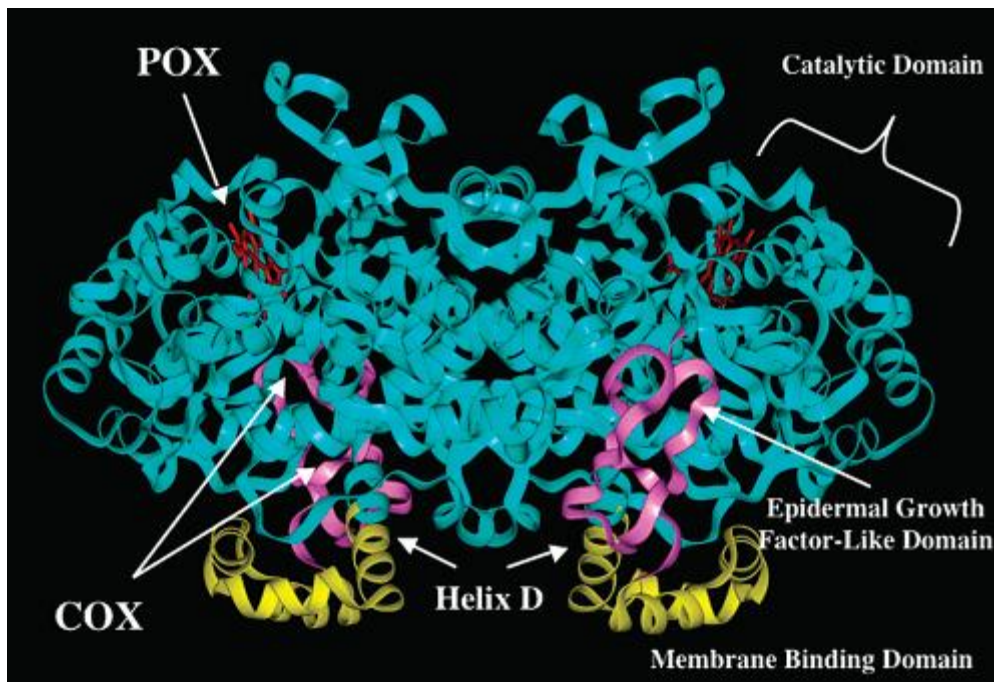


Figura 2 - Representação estrutural da COX-2 (Blobaum e Marnett, 2007).

O domínio catalítico é o maior e abrange a maioria da proteína, onde também se inserem os locais ativos da ciclooxigenase e peroxidase, estando estes localizados de cada lado de um grupo prostético heme, marcado a vermelho na Figura 2 (Rouzer e Marnett, 2009). O domínio de fator de crescimento epidérmico e o domínio catalítico, formam a interface do dímero e colocam os dois domínios de ligação membranar sobre a mesma face do homodímero (Blobaum e Marnett, 2007).

Os domínios de ligação membranar são compostos por quatro hélices anfipáticas, posicionadas sucessivamente, e a última, designada de hélice D, funde-se no domínio catalítico. Destas hélices avançam resíduos também hidrofóbicos e aromáticos que se distanciam da superfície hidrófila do domínio catalítico formando um fragmento hidrofóbico, que por sua vez interage com a camada bilipídica adjacente (Smith *et al.*, 2000). Na base do domínio de ligação membranar localiza-se a entrada para o local ativo da COX, através de um canal hidrofóbico que se estende para o interior do domínio catalítico, permitindo assim que o substrato possa ter acesso ao local ativo da enzima (Blobaum e Marnett, 2007; Rang *et al.*, 2007).

As diferenças estruturais do local ativo das duas isoformas são responsáveis pela diferente inibição das COXs pelos AINEs clássicos e pelos Coxibes. Assim, a seletividade dos coxibes para a COX-2 só é possível com a presença de um bolso lateral adjacente ao canal hidrofóbico, apenas existente na COX-2 (Rang *et al.*, 2007).

A formação do bolso lateral deve-se à substituição de aminoácidos, mais especificamente, a isoleucina, na COX-1, é substituída pela valina na COX-2, em diversas posições, o que leva à formação do bolso e aumenta o local ativo. Estas alterações provocam um movimento da fenilalanina 518, o que também potencia o aumento do local catalítico (Smith *et al.*, 2000). São estas diferenças estruturais que tornam possível a síntese de fármacos inibidores seletivos da COX-2 (Botting, 2010).

Por outro lado, a COX-1 apresenta alosterismo negativo para baixas concentrações de AA, permitindo assim à COX-2 exibir maior competitividade para com este substrato quando ambas as isoformas são expressas na mesma célula (Smith *et al.*, 2000).

Os Coxibes têm acesso ao canal hidrofóbico e formam pontes de hidrogénio com os resíduos de arginina na posição 120, impedindo assim que os ácidos gordos do substrato se liguem ao local ativo (Rang *et al.*, 2007). Deste modo, os Coxibes atuam como inibidores competitivos pelo local ativo da ciclooxigenase e não afetam a função da peroxidase (FitzGerald, 2003).

A seletividade de um composto para as isoformas da COX é determinada pela razão de afinidade para a COX-1 e COX-2. Assim, os AINEs inibem tanto a COX-1 e COX-2 mas com diferentes razões de afinidade, enquanto os Coxibes possuem muito maior

relação para a COX-2. Esta seletividade pode ser exposta a vários níveis, podendo ser avaliada em ensaios *in vitro*, mas que não refletem a complexidade da interação do fármaco *in vivo* na sua totalidade. A seletividade bioquímica depende diretamente da concentração de fármaco, sendo possível avaliar a seletividade de um composto através do cálculo da concentração necessária de fármaco para inibir a COX-1 e COX-2 em 50% (IC₅₀). Por outro lado, existem vários fatores que determinam a seletividade clínica, como as variáveis farmacocinéticas e farmacodinâmicas de um fármaco, ou as interações dos compostos com as características próprias do paciente, estando sempre sujeitos à variabilidade entre indivíduos (FitzGerald e Patrono, 2001; White, 2007).

Segundo Goodman e Gilman, o grau relativo de seletividade dos Coxibes apresenta-se da seguinte forma: Lumiracoxib = Etoricoxib > Valdecoxib = Rofecoxib >> Celecoxib (Goodman e Gilman, 2005). A razão quantitativa da afinidade entre a COX-1 e COX-2 é difícil de traduzir num valor, uma vez que as determinações são realizadas com recurso a amostras sanguíneas humanas, e a diferença entre indivíduos da população em estudo influencia o resultado final, encontrando-se valores notoriamente distintos na literatura (FitzGerald, 2003).

Os graus relativos de seletividade estão também relacionados com os efeitos adversos provocados pelos Coxibes e AINEs clássicos. Deste modo, graus elevados de seletividade para a COX-2 estão associados ao aumento do risco CV, enquanto elevada seletividade para a COX-1 tem como efeito o aumento do risco GI (Grosser, 2006).

4. Ações Farmacológicas

Os Coxibes possuem efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético e são maioritariamente utilizados no tratamento da dor aguda ou crónica, na AR e OA (Rouzer e Marnett, 2009).

i. Efeito Anti-inflamatório

O processo inflamatório é uma resposta de defesa do organismo a uma lesão dos tecidos, que pode ser provocada por exemplo por queimaduras, traumatismos ou infeções, envolvendo mediadores químicos e células de imunidade inata. A inflamação pode ser local, se estiver circunscrita a determinados tecidos, ou sistémica, se afetar vários órgãos do corpo. Em ambos os casos observam-se os sinais e sintomas característicos da inflamação: edema, rubor, calor, dor e impotência funcional. Os três primeiros devem-se ao aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade capilar, a dor é provocada pelo edema e pela ação dos mediadores inflamatórios nos seus recetores, e por fim, a impotência funcional deve-se à destruição dos tecidos e também é consequência dos restantes sintomas (Seeley *et al.*, 2005).

Como já foi referido, a inflamação é a resposta do organismo a uma lesão, e quando o processo inflamatório é induzido são várias as substâncias libertadas ou ativadas, exemplo disso são as PGs, a histamina, LTs, citocinas, entre outros. Estes mediadores inflamatórios desencadeiam diversas reações como a vasodilatação, a atração quimiotática de fagócitos e o aumento da permeabilidade vascular, para que fagócitos e leucócitos possam chegar às células afetadas (Seeley *et al.*, 2005).

As PGs PGE₂, PGI₂ e PGD₂ são importantes vasodilatadores que atuam simultaneamente com a bradicinina e a histamina, também estas possuem efeito vasodilatador inflamatório. Desta forma, observa-se vasodilatação das arteríolas pré-capilares, com consequente aumento de fluxo e vermelhidão associado aos locais de inflamação aguda, sendo que estas PGs potenciam a ação da histamina e bradicinina. Com efeito, os Coxibes bloqueiam estas PGs, exibindo assim efeito farmacológico anti-inflamatório (Rang *et al.*, 2008).

ii. Efeito Analgésico

Os AINEs estão indicados na dor leve a moderada, sendo de maior eficácia quando esta é provocada por lesão dos tecidos ou inflamação, uma vez que ao inibirem a COX-2, conseqüentemente ocorre diminuição da produção de PGs, que por sua vez sensibilizam os nociceptores a mediadores da inflamação. Assim, a sua eficácia observa-se quando a dor está diretamente relacionada com um aumento de PGs (Rang *et al.*, 2008).

A hipersensibilidade que se verifica na dor de origem inflamatória, deve-se a alterações na transdução sensitiva dos nociceptores, é dependente de alterações na excitabilidade dos neurónios da medula e alterações fenotípicas em neurónios sensoriais que enervam o tecido inflamado. Na sequência de uma lesão tecidual ocorre libertação de mediadores inflamatórios a partir das células afetadas, levando ao aumento da transdução do estímulo doloroso, isto é, os nociceptores são acionados de forma a enviar impulsos aferentes para a medula espinal que se deslocam através do feixe espino-talâmico para o tálamo e córtex sensorial (Huntjens *et al.*, 2005).

iii. Efeito Antipirético

A febre desempenha um papel importante na resposta aguda à infeção ou a estímulos inflamatórios (Khanapure *et al.*, 2007). Quando ocorre uma reação inflamatória, endotoxinas bacterianas provocam a libertação de IL-1 pelos macrófagos, o que estimula a produção de PGE₂, no hipotálamo, de forma a ajustar a temperatura. Os AINEs atuam no mecanismo da febre, através da inibição da produção desta PG, dado que a COX-2 é induzida pela IL-1 no endotélio vascular do hipotálamo. Os AINEs não atuam diretamente na febre quando esta é induzida pelo exercício ou pela temperatura ambiente, mas sim quando existe produção de IL-1 ou outras citocinas, provocada pelo aumento de PGs endógenas (Goodman e Gilman, 2005; Seeley *et al.*, 2005).

5. Características Farmacocinéticas

Os vários Coxibes existentes diferem nas suas estruturas químicas, levando a que estes também possuam diferentes propriedades farmacocinéticas. O Celecoxib, Valdecoxib e Paracoxib incluem um grupo sulfonamida, o Rofecoxib e Etoricoxib têm um grupo metilsulfona e, por fim, o Lumiracoxib é um derivado do ácido fenilacético (Shi e Klotz, 2008). O Paracoxib é um pró-farmaco do Valdecoxib (Coruzzi *et al.*, 2007). Na Figura 3 é possível observar-se as suas diferentes estruturas.

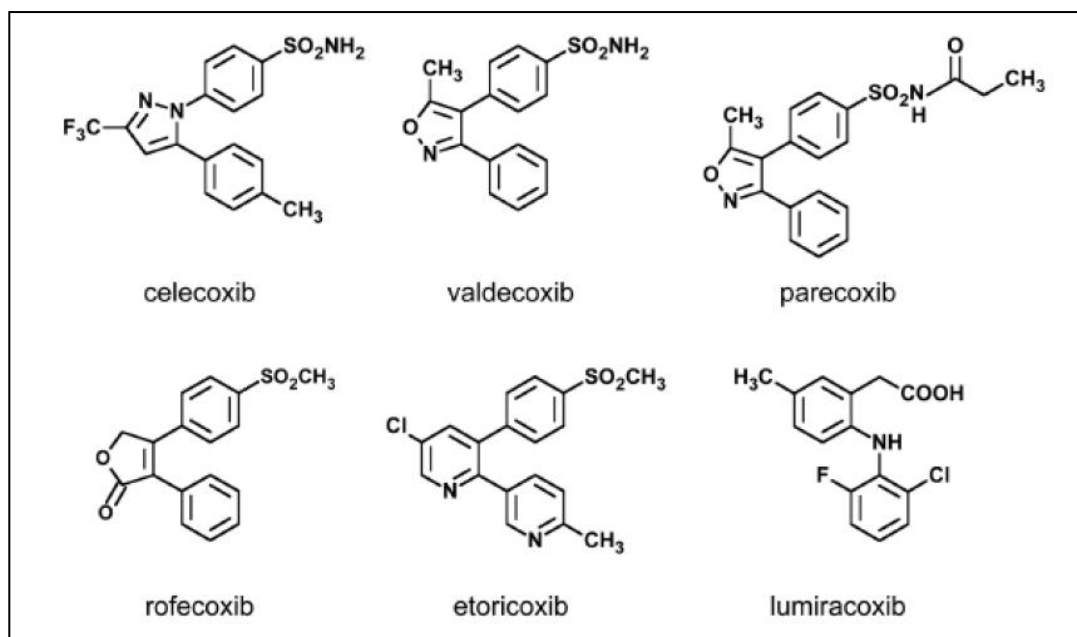


Figura 3 – Estruturas químicas dos Coxibes (Coruzzi *et al.*, 2007).

Todos os Coxibes são compostos relativamente lipófilos (Rainsford, 2007), atingindo suficientes concentrações no sistema nervoso central que lhes permite exibir efeito analgésico central e também reduzir a formação de PGs nas articulações alvo de inflamação. Na sua generalidade, os Coxibes são bem absorvidos, sendo que o Etoricoxib e Lumiracoxib atingem o pico das concentrações plasmáticas 1 hora após a administração, ao passo que os restantes Coxibes demoram um pouco mais, entre 2 a 4 horas aproximadamente (Goodman e Gilman, 2005).

Esta classe de fármacos liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, em especial à albumina, numa percentagem entre 90 a 99% (Goodman e Gilman, 2005). Deste modo, alterações nestas proteínas podem provocar efeitos significativos no volume de distribuição, *clearance* e na atividade farmacológica. O pKa dos Coxibes assume

elevada importância na resposta ao tratamento, dado que se relaciona com a absorção após administração oral. Estudos sugerem que as concentrações de Coxibes na forma não ionizada no fluido extracelular, aumentam com o aumento dos valores de pKa, o que permite uma maior difusão para os locais de ação. Os Coxibes são metabolizados através de diferentes isoformas do Citocromo P450 (Coruzzi *et al.*, 2007; Huntjens *et al.*, 2005).

A biodisponibilidade oral do Celecoxib é baixa, entre 20 a 40%, devido à sua baixa solubilidade em meio aquoso. O seu $T_{1/2}$ (tempo de semi-vida) é de aproximadamente 12h e é metabolizado hepaticamente, através do CYP2C9. Assim, o Celecoxib requer vigilância clínica quando administrado concomitantemente com outros fármacos substratos ou inibidores desta enzima. Apresenta ainda um elevado volume de distribuição aparente relativamente aos restantes Coxibes, que pode ser explicado pela sua elevada lipofilia, e que leva à sua acumulação na gordura corporal (Davies *et al.*, 2000; Shi e Klotz, 2008).

Tal como o Celecoxib, o Rofecoxib também apresenta baixa solubilidade em meio aquoso, contudo a sua biodisponibilidade oral é mais elevada (Davies *et al.*, 2003).

O Valdecoxib é rapidamente absorvido por via oral, apresenta biodisponibilidade de aproximadamente 83%, sendo extensamente metabolizado pela isoenzima CYP3A4. Em pacientes idosos ou com doença hepática, a dose do Valdecoxib deve ser ajustada, uma vez que se verifica um aumento das concentrações plasmáticas, por outro lado, em doentes com insuficiência renal a dose não requer alteração, dado que os valores de *clearance* se mantêm (Stichtenoth e Frolich, 2003).

O Etoricoxib administrado por via oral é rapidamente absorvido e possui biodisponibilidade superior a 80%. O seu $T_{1/2}$ é de aproximadamente 25h, sendo apenas necessária uma administração diária. Este Coxibe é extensamente metabolizado e os seus metabolitos são eliminados através da urina e fezes. A sua metabolização é realizada por diversas isoenzimas do CYP450, sendo a principal a CYP3A4 (Shi e Klotz, 2008; Stichtenoth e Frolich, 2003).

O Parecoxib sofre hidrólise enzimática no fígado de forma a ser convertido no metabolito ativo Valdecoxib. Deste modo, o seu $T_{1/2}$ plasmático é muito curto, entre 0,3

a 0,7h, e atinge concentrações plasmáticas elevadas muito rapidamente, dependendo da via de administração (Stichtenoth e Frolich, 2003).

Por outro lado, o Lumiracoxib é o único Coxibe com uma estrutura acídica, o que favorece a sua acumulação nos locais de inflamação. O seu $T_{1/2}$ é maior no líquido sinovial do que no plasma, sendo esperado, após 24 horas da administração de Lumiracoxib, efeito inibitório sobre a COX-2 (Goodman e Gilman, 2005).

6. Utilizações Terapêuticas

Os Coxibes estão indicados no tratamento da dor e da inflamação, sendo que a sua principal aplicação se verifica no tratamento de doenças do foro reumático e articular, como na artrite reumatoide, OA e espondilite anquilosante. São também utilizados na dor cirúrgica associada ao pós-operatório, odontalgias, na dismenorreia e em lesões agudas. A aplicação dos Coxibes foi investigada na prevenção de diversas neoplasias, especialmente no cancro colo-retal, e também na doença de Alzheimer (Rainsford, 2007).

O potencial dos Coxibes na prevenção e tratamento de neoplasias foi fundamentado em diversos dados epidemiológicos, ensaios experimentais e em estudos de genética molecular (Giercksky, 2001). Deste modo, foram iniciados diversos ensaios clínicos nos quais se avaliava o efeito dos Coxibes na progressão de diversas neoplasias comuns, como os estudos, APPROVE, *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps* (PreSAP) e APC, incidindo sobretudo no cancro do cólon. Estes estudos demonstraram efeitos a curto prazo com a utilização de Coxibes na diminuição do risco de desenvolvimento de adenoma colo-retal. No entanto, os estudos clínicos nesta área foram interrompidos dadas as evidências do aumento do risco CV associado ao tratamento prolongado com Coxibes (Jankowski e Hunt, 2008).

O Celecoxib demonstrou eficácia clínica em doentes com Polipose Adenomatosa Familiar (FAP, do inglês *Familial Adenomatous Polyposis*), através da redução do tamanho e quantidade de pólipos adenomatosos intestinais (Cooper *et al.*, 2010; Steinbach *et al.*, 2000). No entanto, o CHMP não aprovou a sua utilização na FAP, uma vez que a sua eficácia clínica não é suficientemente demonstrada e não é superior aos riscos CV provocado pelas doses elevadas e tratamento longo, que a FAP requer (INFARMED, 2011).

Descobertas recentes, em seres humanos, apontam para um aumento da biossíntese de TxA_2 na oncogénese no cólon. Assim, a AAS em doses baixas, poderia ter um papel importante prevenção do cancro, dado que este fármaco atua por inibição da COX-1 nas plaquetas, da qual é dependente a produção de TxA_2 . Segundo Garcia Rodrigues *et al* (2012), a utilização de Coxibes na prevenção e tratamento de cancros do cólon no

futuro, passa pelo desenvolvimento de biomarcadores que possam identificar os pacientes suscetíveis ao desenvolvimento de eventos trombóticos, especificamente pela inibição da COX-2.

Contudo, os Coxibes podem também desempenhar um papel importante na prevenção de cânceros do trato GI, uma vez que estudos científicos indicam um excessiva regulação da COX-2 e consequente aumento dos níveis de PGE₂ nos tecidos afetados pela neoplasia. Assim, os Coxibes poderão inibir o desenvolvimento de cancro no trato GI, necessitando esta área de investigação adicional (Wu *et al.*, 2010).

Diversos estudos epidemiológicos analisaram a ligação entre os Coxibes e o desenvolvimento da DA, sugerindo que os Coxibes poderiam exercer um efeito protetor. Porém, os ensaios clínicos realizados a partir dos dados epidemiológicos, não demonstraram esse efeito protetor na DA (Trepanier e Milgram, 2010). O estudo *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT)* avaliava a eficácia do Celecoxib na prevenção da doença de Alzheimer, contudo, foi interrompido após a suspensão de diversos ensaios devido à toxicidade CV dos Coxibes (ADAPT Research Group, 2006).

7. Efeitos Adversos

Os AINEs estão associados a lesões no trato GI, insuficiência renal aguda e insuficiência cardíaca (Moore *et al.*, 2007).

Os Coxibes foram desenvolvidos com o intuito de diminuir os efeitos indesejáveis provocados pelos AINEs, especialmente os seus efeitos adversos GI. Contudo, as PGs derivadas da COX-2, para além de mediar o processo inflamatório, também estão envolvidas na regulação da homeostase, na função vascular e no controlo da TA. Deste modo, a inibição da COX-2 pode provocar diversos efeitos adversos, tanto no sistema CV como na função renal e renovascular, entre outros com menor relevância clínica (Fries e Grosser, 2005).

i. Efeitos Gastrointestinais

Os AINEs assumem-se como uma classe de fármacos com elevados efeitos adversos GI, sendo que as manifestações mais comuns são dor abdominal, náuseas, anorexia, úlceras gástricas, anemia, hemorragia GI, perfuração e diarreia (Goodman e Gilman, 2005). Contudo, verifica-se que uma maior incidência de lesões no estômago comparativamente com o duodeno (Dajani e Islam, 2008).

Estas lesões verificam-se na maioria dos pacientes que tomam AAS e AINEs, e os efeitos adversos graves, como as úlceras gástricas e duodenais, e as suas possíveis complicações, tais como perfuração e hemorragia, podem manifestar-se durante o tratamento ou após administração crónica destes fármacos. Nos idosos, estas lesões podem ser assintomáticas (Jones *et al.*, 2008).

As lesões GI podem ser provocadas por ação tópica junto das mucosas, mas, principalmente, devido aos efeitos sistémicos relacionados com a diminuição das PGs, provocados pela inibição da isoenzima COX-1 (Sostres *et al.*, 2010).

A nível tópico são as características ácidas dos AINEs que dão origem aos danos nas mucosas, uma vez que provocam irritação local pelo contacto dos fármacos administrados por via oral. Isto é, os ácidos fracos estão presentes no estômago na forma não ionizada, e sendo o ambiente gástrico altamente ácido, estes penetram na barreira gástrica, levando à difusão do ácido pela mucosa e consequente indução de uma lesão gástrica (Dajani e Islam, 2008; Goodman e Gilman, 2005).

Por outro lado, a inibição da COX-1 provoca uma diminuição na síntese de PGI₂ e PGE₂, sendo que estas PGs têm um efeito citoprotector sobre a mucosa GI, uma vez que são responsáveis pela redução da secreção de ácido no estômago, aumentam o fluxo sanguíneo da mucosa e estimulam a produção e libertação de muco. Soma-se ainda o efeito do bloqueio da produção de TXA₂, o que promove a hemorragia no local da lesão (Rao e Knaus, 2008; Sostres *et al.*, 2010). Com a inibição da COX, verifica-se também uma diminuição da secreção de iões de bicarbonato na camada de muco. Estes iões geram um gradiente de pH na superfície da mucosa gastroduodenal, que protege a mucosa do ácido luminal. Além destes mecanismos, os AINEs interferem com a integridade das junções epiteliais, que separam os domínios apical e basolateral da superfície das células, que estabelecem a polaridade da célula e atuam como uma barreira contra a difusão de ácido e de outros solutos no espaço intercelular (Blandizzi *et al.*, 2009).

Os AINEs afetam a replicação celular das margens da úlcera, atrasando o processo de reparação da mucosa e de cicatrização (Dajani e Islam, 2008).

Deste modo, a inibição da síntese destas PGs potencia o mecanismo de lesão, que pode ser desencadeado pela administração crónica de AINEs, tanto por via oral, mas também por via parenteral e transdérmica (Goodman e Gilman, 2005).

A ingestão crónica de AINEs é também um fator de risco para a lesão intestinal, podendo manifestar-se com hemorragia, perfuração, ulceração, estenose e obstrução. Os AINEs podem agravar ainda situações de colite ulcerosa e Doença de Crohn (Coruzzi *et al.*, 2007).

No intestino, o mecanismo de lesão está francamente relacionado com a lesão gástrica, e lesão epitelial local, disfunção da barreira, invasão da mucosa por bactérias, alteração da microcirculação, infiltração de células inflamatórias e produção de espécies reativas ao oxigénio. A presença de bactérias entéricas e a recirculação entero-hepática contribuem para o agravamento da lesão (Blandizzi *et al.*, 2009).

Os efeitos a nível GI dos AINEs são agravados por vários fatores de risco, como antecedentes de úlceras e a idade. Este fator aumenta o risco de lesões GI, estando possivelmente associado a outros fatores de risco. A presença de *Helicobacter pylori*

também contribui para o agravamento dos sintomas, bem como o uso concomitante de AAS e AINEs ou Coxibes, sendo que a primeira associação tem maior propensão para induzir lesões GI (Sostres *et al.*, 2010).

A descoberta dos Coxibes introduz novas moléculas com menores efeitos adversos a nível GI comparativamente com os anteriores AINEs (Dajani e Islam, 2008). Contudo, a toma concomitante de Coxibes com AAS em baixas doses ou em pacientes com risco de lesões GI anula os benefícios dos Coxibes em relação ao trato GI (Coruzzi *et al.*, 2007).

A FDA aprovou inicialmente o Valdecoxib e Celecoxib, com base nos estudos de eficácia onde se observava, visualmente, por endoscopia, que com doses com igual eficácia aos AINEs, havia uma diminuição de úlceras gástricas (Goodman e Gilman, 2005).

Apesar de a maioria das PGs da mucosa serem derivadas da COX-1, estudos em animais apontam para que tanto a COX-1 como a COX-2 necessitam de ser inibidas para que ocorra uma lesão gástrica, e que a inibição de uma delas por si só não constitui risco de ser desencadeada uma lesão (Blandizzi *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2008). Assim, Wallace *et al.* (2000) investigaram o papel das isoformas da COX na mucosa gástrica, concluindo que a COX-1 está envolvida em mecanismos de proteção gástrica, ao passo que a COX-2 protege a mucosa da adesão endotelial de leucócitos e intervém na renovação epitelial. Segundo este estudo, a redução dos efeitos adversos GI com a administração de Coxibes, deve-se ao facto de estes fármacos não inibirem simultaneamente as duas isoenzimas, mas sim pouparem a COX-1 de ser bloqueada, mantendo os seus efeitos de citoproteção.

Estudos demonstraram que a COX-2 está aumentada nas margens das úlceras, sugerindo que a COX-2 pode também atuar na cicatrização e reparação da úlcera. Neste sentido, diversos estudos em ratos mostraram que tal como os AINEs, os Coxibes atrasam a cicatrização destas lesões, o que sugere que a COX-2 não tem qualquer ação protetora sobre a mucosa em condições de repouso, no entanto, aparenta ser importante aquando da lesão, ajudando a COX-1 a preservar a integridade da mucosa (Cerqueira, 2007; Coruzzi *et al.*, 2007; Sostres *et al.*, 2010).

ii. Efeitos na Tensão Arterial, Efeitos Renais e Renovasculares

Os Coxibes, tal como os AINEs, exibem efeitos adversos a nível renal, uma vez que a COX-2 também intervém na manutenção da função renal (Gambaro e Perazella, 2003). Como consequência, os efeitos renais contribuem para um possível aumento do risco CV (EMA, 2006).

A COX-2 é expressa constitutivamente no rim e regula algumas alterações no volume intravascular, uma vez que as PGs derivadas desta isoforma são importantes mediadores na libertação de renina, equilíbrio de sódio e água e na manutenção do fluxo sanguíneo renal (Cheng e Harris, 2005).

No rim a COX-2 é expressa na mácula densa, no ramo ascendente da Ansa de Henle e nas células intersticiais medulares (Harris *et al.*, 2004). Também foi encontrada nos vasos do córtex e nos podócitos (Rios *et al.*, 2012). A mácula densa está implicada na regulação do tónus das artérias aferentes, bem como na libertação de renina. Tal efeito deve-se a alterações do cloreto luminal através do co-transporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (Harris *et al.*, 2004).

Assim, os Coxibes provocam uma diminuição na produção de PGE_2 e PGI_2 , podendo causar edema, aumento da tensão arterial (TA), insuficiência cardíaca e insuficiência renal aguda, em determinados pacientes com doença renal pré-existente. Os Coxibes podem também agravar a HTA em doentes hipertensos ou interferir com fármacos anti hipertensores, como os inibidores da enzima da conversão da angiotensina (IECAs) ou os fármacos β -bloqueadores (Cheng e Harris, 2005; White, 2007).

A inibição da PGE_2 pode reduzir drasticamente a excreção urinária diária de sódio, uma vez que esta PG derivada da COX-2 regula a reabsorção deste ião. Assim, em doentes com a função renal normal, verifica-se um aumento na excreção de sódio, de forma a manter a homeostasia, não se observando nestes casos aumento da TA ou dos volumes plasmáticos. Em doentes com insuficiência renal crónica existe dificuldade em equilibrar os níveis de sódio, ocorrendo acumulação de sódio e água, o que pode levar ao desenvolvimento de HTA e de edema. Em casos mais graves, a doença renal pode progredir para uma insuficiência cardíaca (Harris, 2002; White, 2007).

A PGI₂ aumenta a secreção de potássio devido, principalmente, à secreção de renina e por esta PG ativar o sistema renina-angiotensina, o que leva a um aumento da secreção de aldosterona (Harris, 2002). Por outro lado, com a diminuição dos níveis de PGI₂, o seu efeito vasodilatador vai ser comprometido, e o aumento dos vasoconstritores sistêmicos, como a angiotensina II, norepinefrina e endotelina, podem potenciar o desenvolvimento resistência vascular sistémica, levando assim a um aumento da TA (White, 2007).

Como forma de esclarecer a relação entre a utilização de Coxibes e o desenvolvimento de HTA foram realizados diversos estudos, quer experimentais em animais ou epidemiológicos. O estudo VIGOR encontrou fundamentos para um aumento significativo da TA por parte do Rofecoxib, comparativamente com os AINEs analisados (Bombardier *et al.*, 2000).

Whelton *et al.* (2002) comparou a utilização do Rofecoxib com o Celecoxib, num estudo com pacientes de idade superior a 65 anos, com OA e sujeitos a terapêutica anti-hipertensiva. Neste estudo, os pacientes tratados com Rofecoxib mostraram maior propensão para desenvolver HTA e edema. Observaram-se também aumentos significativos na TA quando os pacientes utilizavam concomitantemente os Coxibes com IECAs e β -bloqueadores em monoterapia ou associados com terapêutica diurética. Por outro lado, verificaram-se diferenças mínimas na TA em pacientes que utilizavam bloqueadores dos canais de cálcio com vista ao controlo da HTA. A relação dos Coxibes com a HTA também foi observada em doentes medicados com AINEs e em indivíduos que não foram expostos a nenhum dos agentes em estudo.

Um outro estudo foi levado a cabo por Solomon *et al.* (2004) no qual se avaliava os efeitos dos Coxibes e AINEs no desenvolvimento de novos casos de HTA, em doentes com idade superior a 65 anos. A utilização de Rofecoxib foi associada a um aumento do risco relativo de HTA, comparativamente com indivíduos medicados com Celecoxib, AINEs ou não utilizadores de AINEs. Ademais, em pacientes com doença renal crónica, doença hepática ou insuficiência cardíaca, o risco relativo de desenvolvimento de HTA foi duas vezes superior em doentes utilizadores de Rofecoxib do que com o Celecoxib.

Num estudo experimental e com recurso a modelos animais, Qi *et al.* (2002) sugerem que as PGs que derivam da COX têm um papel fundamental na vasodilatação, uma vez

que reduzem o efeito vasoconstritor provocado pela angiotensina II, mostrando assim a presença da COX-2 na regulação do tónus vascular. Segundo este estudo, apenas a inibição da COX-2 reduz o fluxo sanguíneo renal e o fluxo de urina, ao passo que a inibição da COX-1 atenua o efeito vasoconstritor da angiotensina II.

Apesar dos efeitos renais dos Coxibes, especialmente pelo aumento da TA, alguns estudos sugerem que a inibição crónica da COX-2 pode ter efeito benéfico na insuficiência renal (Cheng e Harris, 2004; Rios *et al.*, 2012).

Num estudo com ratos diabéticos, tratados com um potente inibidor seletivo da COX-2, o SC-58236, verificou-se diminuição da albuminúria e da hipertrofia, associados a uma descida dos níveis de fator de necrose tumoral α (TNF- α) e fator de crescimento tumoral β (TGF- β). Estes resultados são semelhantes a outros estudos envolvendo pacientes hipertensos e apenas com um rim, confirmando assim o efeito protetor renal dos Coxibes. Contudo, os efeitos CV destes fármacos limitam a sua utilização, especialmente em doentes diabéticos, sendo necessário criar estratégias para reduzir a atividade da COX-2, sem afetar as PGs renais e com efeitos vasodilatadores (Quilley *et al.*, 2011).

iii. Efeitos Cardiovasculares

Os Coxibes estão associados um aumento de risco de eventos CV, nomeadamente EM, INC, AVC e HTA. Os efeitos cardiovasculares e renais dos Coxibes contribuem para o desenvolvimento do risco CV, sendo este dependente do tempo exposição e da dose administrada, entre outros fatores (Conaghan, 2012; EMA, 2006; Laine *et al.*, 2008).

A PGI₂ é o prostanóide que em maior quantidade é produzido no endotélio, inibe a agregação plaquetária, é um potente vasodilatador e previne a proliferação de células do músculo liso vascular, *in vitro* (FitzGerald, 2004). Este prostanóide é um produto derivado, principalmente, da COX-2 e a sua biossíntese é aumentada em situações onde as plaquetas se encontram ativadas, como na aterosclerose e na angina instável, em resposta a um aumento das interações entre as plaquetas e os vasos sanguíneos (Fries e Grosser, 2005).

Por outro lado, o TxA₂ é o maior produto da COX-1 proveniente das plaquetas, sendo responsável pela agregação plaquetária, desempenha ainda um papel importante como vasoconstritor e provoca proliferação vascular (FitzGerald, 2004).

Os Coxibes são responsáveis pela diminuição da produção endotelial de PGI₂, enquanto mantêm a produção de TxA₂ nas plaquetas inalterada, o que aumenta a ativação das plaquetas, nomeadamente a adesão e agregação. Por um lado, a diminuição da síntese vascular de PGI₂ tem como consequência um efeito pró-trombótico, uma vez que a PGI₂ deixa de inibir a agregação plaquetária, e por outro a síntese de TxA₂ pro-trombótico não é alterada. Este desequilíbrio pode aumentar o risco de trombose e de lesões isquémicas (Antman *et al.*, 2007; Chenevard *et al.*, 2003; Fosslie, 2005).

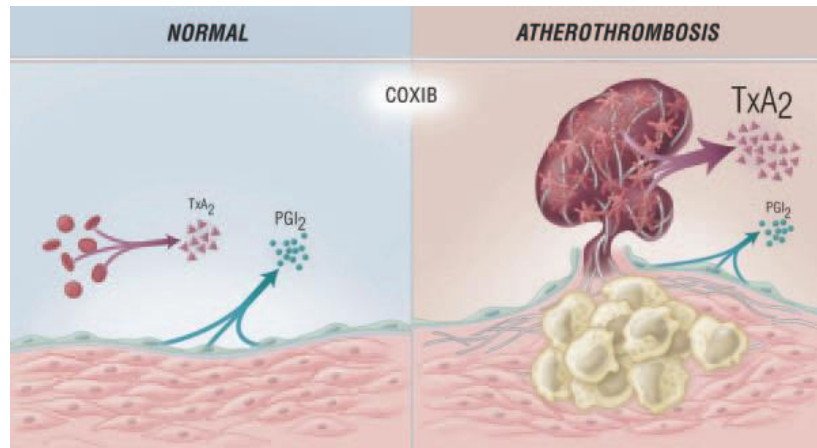


Figura 4 – Efeitos dos Coxibes na produção de PGI₂ e TxA₂ em artérias normais e ateroscleróticas (Antman *et al.*, 2007).

Os pacientes medicados com Coxibes são propensos a desenvolver HTA, e este é um fator de risco no desenvolvimento de trombose, bem como um fator de risco independente para a aterosclerose. A vasoconstrição e a retenção de sódio renal podem despoletar HTA, ou agravar uma HTA pré-existente, o que conjuntamente com o estado pro-trombótico desencadeado pelos Coxibes aumenta o risco de EM e AVC (Fosslien, 2005).

Num estudo com recurso a ratos, foi eliminado o recetor IP da PGI₂, observando-se um aumento dos efeitos CV do TxA₂, *in vivo*, e em resposta à lesão vascular, observou-se um grande aumento na formação de TxA₂. Este efeito foi revertido pela supressão do recetor do TxA₂. Deste modo, a diminuição da biossíntese de PGI₂ pela inibição seletiva da COX-2, sem inibição simultânea da função plaquetária proporciona um mecanismo para o efeito pró-trombótico dos Coxibes. Tendo em conta que o efeito trombótico dos Coxibes só seria desencadeado se já existisse evidência de risco de trombose, uma vez que nos ratos a trombose não se desenvolveu espontaneamente (Fries e Grosser, 2005).

A experiência clínica é compatível com o efeito favorável ao desenvolvimento de trombose associado aos Coxibes em situações de elevado risco trombótico, aumentando de uma forma gradual consoante o aumento do período de administração do fármaco (Grosser, 2006). Por outro lado, a predisposição genética para a trombose favorece o desenvolvimento e ocorrência de eventos CV relacionados com os Coxibes (Grosser *et al.*, 2006).

O AAS pode ser usado para prevenir trombozes arteriais, devido à sua capacidade de inibir a COX-1, e portanto, reduz a produção de TXA₂ (Antman *et al.*, 2007). Neste mecanismo, o AAS inibe irreversivelmente a COX-1, com a acetilação de uma serina (Ser 529), reduzindo a capacidade de produção de TxA₂ das plaquetas em cerca de 95%, com doses baixas de AAS e durante um intervalo de 24 horas (Capone *et al.*, 2010).

Chenevard *et al.*, estudaram o efeito da inibição da COX-2 em doentes coronários, num estudo envolvendo o tratamento com Celecoxib, 200mg, três vezes por dia, durante duas semanas. Foi possível observar uma melhoria da função endotelial e redução da sensibilidade da proteína C reativa e da LDL (lipoproteína de baixa densidade) oxidada, o que indica um possível efeito anti-inflamatório sobre a função endotelial, em tratamentos curtos (Chenevard *et al.*, 2003).

iv. Outros Efeitos

Os Coxibes podem provocar outros efeitos adversos como tonturas, cefaleias, sintomas de gripe, fadiga, ansiedade e insónias. Particularmente o Celecoxib pode ser responsável por reações cutâneas, como urticária, dermatites foto alérgicas, erupções cutâneas e em casos mais graves e possivelmente fatais, dermatite esfoliativa, síndrome de Steven Johnson e necrólise epidérmica tóxica, devido à sua estrutura sulfonamida (Shi e Klotz, 2008).

Tanto o Celecoxib como o Etoricoxib podem causar reações de hipersensibilidade graves, e relativamente ao Etoricoxib já foram reportados aumento dos níveis de enzimas hepáticas, nomeadamente a alanina aminotransferase e a aspartato aminotransferase (Shi e Klotz, 2008).

O Valdecoxib foi responsável por reações de hipersensibilidade cutâneas e sistémicas, que não foram detetadas nos ensaios clínicos anteriores à aprovação da sua AIM (Stichtenoth e Frolich, 2003).

III. Avaliação da Eficácia e Segurança dos Coxibes

Os Coxibes prometiam ser um caso de sucesso, partindo do pressuposto de que inibindo seletivamente a COX-2 obter-se-iam os mesmos efeitos anti-inflamatórios dos AINEs clássicos, mas com uma diminuição dos seus efeitos GI adversos. Logo após a sua introdução no mercado, os primeiros Coxibes atingiram elevados valores de vendas, dominando o mercado dos AINEs clássicos (Zarraga e Schawarz, 2007).

A eficácia clínica dos Coxibes no tratamento da dor musculoesquelética aguda ou crónica foi demonstrada em diversos ensaios clínicos, revelando que não existe diferença significativa na eficácia analgésica, entre os Coxibes e os AINEs clássicos, quando estes são administrados em doses padrão (Conaghan, 2012). Deste modo, são vários os estudos que comprovam a eficácia dos Coxibes na OA, AR e espondilite anquilosante.

Uma revisão sistemática foi desenvolvida, com 15 ensaios clínicos randomizados, entre 1986 e 2003, os quais incluíam a utilização terapêutica de Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib e Etoricoxib no tratamento da OA, observando melhores resultados com os Coxibes do que com o grupo placebo, com uma magnitude de efeito de 0,44 (95% intervalo de confiança (CI, do inglês *Confidence Interval*), 0,33-0,55). Além disso, o Rofecoxib e Etoricoxib demonstraram maior eficácia do que os restantes Coxibes em estudo, Celecoxib e Valdecoxib (Laine *et al.*, 2008).

A eficácia do Celecoxib na OA foi também avaliada por comparação com os AINEs clássicos, tendo sido igualmente comprovada no estudo *Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study I* (SUCCESS-I), (Singh *et al.*, 2006).

No estudo VIGOR, o Rofecoxib demonstrou igual eficácia clínica no tratamento da AR, comparativamente com o Naproxeno (Bombardier *et al.*, 2000).

A eficácia e segurança do Celecoxib e Naproxeno na espondilite anquilosante foram avaliadas comparando estes fármacos com um grupo placebo. Os resultados comprovaram a eficácia e tolerabilidade do Celecoxib nesta doença reumática inflamatória crónica (Barkhuizen *et al.*, 2005).

A eficácia do Celecoxib no tratamento da mesma patologia foi avaliada num estudo de cinquenta e duas semanas, no qual o Coxibe demonstrou eficácia superior ao placebo (Van der Heijde *et al.*, 2005).

i. Segurança Gastrointestinal dos Coxibes *versus* AINEs

Os primeiros estudos que fundamentaram a aprovação dos Coxibes pelas entidades europeias, nomeadamente FDA e EMA, baseavam-se em observações endoscópicas de úlceras provocadas, pelos Coxibes, AINEs clássicos e grupo placebo. Estes evidenciavam a superioridade dos Coxibes a nível GI, no entanto, eram demasiado curtos e incluíam um número reduzido de voluntários. Após a comercialização dos primeiros Coxibes, iniciaram-se estudos clínicos de larga escala, de forma a avaliar os benefícios GI destes fármacos, surgindo assim evidências clínicas acerca do risco CV associado aos Coxibes (Grosser *et al.*, 2006).

A segurança GI dos Coxibes e AINEs foi comparada em diversos estudos, os quais demonstram melhor tolerabilidade gástrica relativa aos Coxibes. Contudo, as comparações diretas são difíceis de realizar, quer seja pelas diferenças nas variáveis ou pelo próprio tipo de estudo (Moodley, 2008).

O estudo *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study* (CLASS), teve início em setembro de 1998 e foi dado por terminado em março de 2000. Este ensaio comparava o Celecoxib relativamente ao Ibuprofeno e Diclofenac, em 8056 pacientes com OA ou AR, durante seis meses de tratamento. Os pacientes recebiam 400 mg 2x/dia de Celecoxib ou 800mg 3x/dia de Ibuprofeno ou 75mg 2x/dia de Diclofenac, sendo permitida a utilização de AAS como profilaxia CV. Neste estudo foi avaliado a ocorrência de úlceras GI sintomáticas e suas complicações, tal como outros efeitos adversos. A taxa de incidência anual para complicações de úlceras GI isoladas ou associadas a úlceras sintomáticas para o Celecoxib *versus* AINEs, foi de 0,76% contra 1,45% (P=0,09) e de 2,08% contra 3,54% (P=0,02), respetivamente, para todos os pacientes. Paralelamente, observou-se que nos doentes que não tomavam AAS concomitantemente, a taxa de incidência anual foi de 0,44% no Celecoxib *versus* 1,27% nos AINEs clássicos (P=0,04), nas complicações de úlceras GI isoladas, verificando-se nas complicações de úlceras sintomáticas uma taxa de incidência anual de 1,40% no Celecoxib contra 2,91% (P=0,02) nos AINEs clássicos. Os mesmos resultados não se

verificaram nos pacientes que tomavam AAS, o que indica que o efeito benéfico GI dos Coxibes não se manifesta em doentes medicados mesmo com baixas doses de AAS. O estudo CLASS conclui assim que a ocorrência de úlceras GI ou das suas complicações, como hemorragia, perfuração e obstrução, são menores quando o tratamento é realizado com o Celecoxib em detrimento de outros AINEs clássicos (Silverstein *et al.*, 2000).

Em janeiro de 1999 tem início o recrutamento de pacientes para o estudo VIGOR, abrangendo 8076 indivíduos com AR, com um período de seguimento de aproximadamente nove meses. Este estudo comparava a toxicidade GI entre o Rofecoxib e o Naproxeno. Os pacientes recebiam uma dose diária de 50 mg de Rofecoxib ou duas doses diárias de 500 mg de Naproxeno. Os resultados obtidos indicaram maior segurança GI para o Rofecoxib, uma vez que a taxa de incidência de eventos GI com este fármaco foi de 2,1 %/ano, enquanto, para o Naproxeno foi de 4,5 %/ano (risco relativo (RR) 0,5; 95% CI, 0,3-0,6, $P < 0,001$). Quanto aos eventos GI graves, onde se incluíam perfuração, obstrução e hemorragia GI, a taxa de incidência do Rofecoxib foi novamente inferior, 0,6%/ano, contra 1,4%/ano do Naproxeno (RR 0,4; 95% CI, 0,2-0,8; $P = 0,005$), ou seja, os pacientes do grupo do Rofecoxib apresentaram menos 60% de eventos GI graves, comparativamente com o grupo do Naproxeno (Bombardier *et al.*, 2000).

A segurança GI e CV do Lumiracoxib foi avaliada no *Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial* (TARGET), onde se procedeu à comparação deste fármaco com dois AINEs clássicos, o Naproxeno e Ibuprofeno, em 18325 pacientes com OA, durante um ano. Os pacientes, de idade igual ou superior a cinquenta anos, foram alocados em diferentes grupos: 400 mg/dia de Lumiracoxib, 800 mg 2x/dia de Naproxeno ou 800 mg 3x/dia de Ibuprofeno, sendo divididos os pacientes que tomavam ou não AAS. Os resultados mostraram que em doentes que não tomavam AAS, a incidência cumulativa de um ano referente a complicações de úlceras com AINEs clássicos foi de 1,09% (95% CI, 0,82–1,36), enquanto que com Lumiracoxib foi de 0,25% (95% CI; 0,12–0,39), observando-se assim uma redução substancial com a administração de Lumiracoxib (*hazard ratio* (HR) 0,21, 95% CI, 0,12-0,37, $P < 0,0001$). Na população global do estudo, a ocorrência de complicações de úlceras foi de 0,34% (95% CI; 0,22–0,52, $P < 0,0001$), ao passo que em pacientes sujeitos a terapêutica concomitante com AAS, os resultados foram diferentes, 0,79% (95% CI; 0,4-1,55).

Mais uma vez se demonstra que o uso concomitante de AAS em baixas doses, anula o benefício GI dos Coxibes (Schnitzer *et al.*, 2004).

O estudo SUCCESS-I mostrava a eficácia GI do Celecoxib comparativamente com os AINEs, sendo especificamente analisados os resultados com o Naproxeno e Diclofenac. Este estudo envolveu 13274 pacientes com OA, divididos por três grupos (Celecoxib 100 ou 200mg 2x/dia; Naproxeno 500mg 2x/dia e Diclofenac 50mg 2x/dia), durante 12 semanas. A ocorrência de eventos GI graves no trato GI superior foi menor para no grupo do Celecoxib (0,8%/ano), comparativamente com os grupos de AINEs clássicos (0,8%/ano; *odds ratio* (OR) 7,02; 95% CI, 1,46-33,8; P=0,08). No grupo que tomava concomitantemente AAS, a diferença nos resultados não foi estatisticamente significativa (Singh *et al.*, 2006).

Relativamente ao Etoricoxib, a sua segurança GI foi avaliada no estudo *Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal and Tolerability and Effectiveness* (EDGE) e também no programa *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term* (MEDAL). O estudo EDGE comparava o Etoricoxib (90 mg/dia) com o Diclofenac (50mg 2x/dia), durante um ano, em 7111 pacientes com OA. O início do estudo ocorreu em junho de 2002, com o recrutamento de pacientes, e teve como data de término novembro de 2003. A duração do tratamento variava entre 11 a 16 meses. Os resultados obtidos indicaram melhor tolerabilidade GI para este Coxibe, dado que a taxa de não adesão ao tratamento devido a efeitos adversos GI para o Etoricoxib foi de 9,4%/ano, comparativamente com 19,2%/ano do Diclofenac (HR 0,50 (95% CI, 0,43-0,58; P <0,001) (Baraf *et al.*, 2007). No programa MEDAL participaram 34701 pacientes, sendo o tempo médio de acompanhamento dos pacientes de 18 meses, entre junho de 2002 e maio de 2006. O programa englobava os estudos MEDAL, EDGE e EDGE II, partilhando os mesmos critérios, como doses e doenças, tendo sido assim possível a sua sobreposição. Com efeito, o programa comparava o efeito do Etoricoxib com o Diclofenac em doentes com OA e AR, de forma a promover uma estimativa precisa dos eventos CV trombóticos. Deste modo, foi possível verificar que os eventos clínicos no trato GI superior, nos quais se incluem perfuração, hemorragia, obstrução e ulceração, têm uma menor taxa de incidência em pacientes a seguir terapêutica farmacológica com Etoricoxib (0,67%/ano), comparativamente com o Diclofenac (0,97%/ano; HR 0,69;

0,57-0,83). Contudo, as taxas de incidência de eventos GI graves são similares, 0,30%/ano *versus* 0,32%/ano, respetivamente (Cannon *et al.*, 2006).

A maioria dos estudos analisados, avalia apenas os Coxibes individualmente, associando-os a um menor risco GI no que toca ao desenvolvimento de úlceras e de complicações GI, quando comparados com os AINEs. Assim, a meta-análise realizada por Rostom *et al.*, em 2007, assumiu grande importância dado que englobou todos os Coxibes, utilizando uma metodologia rigorosa para identificar todos os estudos relevantes. Deste modo, foram analisados 69 ensaios clínicos randomizados, nos quais os sintomas sinalizados incluíam úlceras ou as suas complicações, ou outros efeitos adversos GI, em pacientes com artrite, sujeitos a tratamento prolongado com Coxibes, AINEs ou placebo. Os resultados obtidos revelam uma diminuição do número de úlceras gastroduodenais (RR 0,26; 95% CI, 0,23-0,30), diminuição de complicações relacionadas com as úlceras (RR 0,39; 95% CI, 0,31-0,50) e redução da não adesão ao tratamento devido a sintomas GI, em pacientes tratados com Coxibes. Foi ainda possível observar que o uso concomitante de AAS não foi eficaz na prevenção do risco CV, além de diminuir o efeito benéfico GI dos Coxibes (Rostom *et al.*, 2007).

Por outro lado, o estudo *Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis* (CONDOR) comparou o risco GI associado com a administração de Coxibes e de AINEs com um inibidor da bomba de prótons. Deste modo, foram avaliados pacientes com OA ou AR, com ou sem histórico de úlcera gastroduodenal ou hemorragia GI, sem presença de *Helicobacter pylori* e que realizavam terapêutica farmacológica com Celecoxib (200mg 2x/dia) ou com Diclofenac (75 mg 2x/dia) associado a Omeprazol (20 mg/dia). Entre outubro de 2005 e maio de 2009 foram avaliados 4484 pacientes, durante cerca de 175 dias de tratamento. Os resultados demonstraram que 0,9% (n= 20) dos pacientes do grupo do Celecoxib apresentaram eventos GI clinicamente relevantes, *versus* 3,8% (n=81) dos pacientes no grupo do Diclofenac e Omeprazol (HR 4,3, 95% CI, 2,6-7,0), mostrando assim uma diminuição dos eventos gasteointestinais com a administração de Celecoxib. De referir ainda que 8% (n=167) dos pacientes medicados com Diclofenac e Omeprazol abandonaram o tratamento devido a efeitos adversos GI, enquanto com o Celecoxib tal acontecimento ocorreu com 6% (n=114) dos pacientes (Chan *et al.*, 2010).

Perante os ensaios clínicos realizados, os Coxibes possuem efeitos GI, no entanto, o risco absoluto é baixo e inferior ao dos AINEs clássicos. Com efeito, é possível assegurar a segurança GI dos Coxibes, podendo estes ser recomendados em pacientes com risco GI, mas que por sua vez não possuam risco CV significativo. No entanto, o próprio risco GI do paciente deve ser avaliado, uma vez que existem determinados fatores, como presença de *Helicobacter pylori*, terapêutica anticoagulante, uso de AINEs, antecedentes de lesões GI, que requerem a associação de um fármaco inibidor da bomba de prótons, de forma a preservar a integridade GI destes pacientes, quer o tratamento seja com Coxibes ou AINEs (Adebajo, 2012; Shi e Klotz, 2008; Rostom *et al.*, 2007). Na tabela 2 é possível observar a síntese da informação descrita anteriormente nos ensaios clínicos.

Tabela 2 – Segurança gastrointestinal dos Coxibes comparativamente com AINEs clássicos.

Ensaio Clínico	Número de Pacientes	Intervenção	Duração	Resultados Gastrointestinais
CLASS (Silverstein <i>et al.</i> , 2000).	8056 pacientes com AO e AR.	Celecoxib 400 mg 2x/dia; Ibuprofeno 800mg 3x/dia; Diclofenac 75mg 2x/dia.	6 meses	Taxa de incidência anual, Celecoxib <i>versus</i> AINEs, respetivamente: Todos os pacientes: <ul style="list-style-type: none"> • Úlceras GI isoladas: 0,76% <i>versus</i> 1,45%, P=0,09; • Complicações associadas a úlceras sintomáticas 2,08% <i>versus</i> 3,54%, P=0,02; Pacientes com utilização AAS: <ul style="list-style-type: none"> • Úlceras GI isoladas:0,44% <i>versus</i> 1,27%, P=0,04; • Complicações associadas a úlceras sintomáticas 1,40% <i>versus</i> 2,91%, P=0,02.
VIGOR (Bombardier <i>et al.</i> , 2000).	8076 pacientes com AR.	Rofecoxib 50 mg/dia; Naproxeno 500mg 2x/dia.	9 meses	Taxa de incidência eventos GI: <ul style="list-style-type: none"> • Rofecoxib 2,1%/ano; • Naproxeno 4,5%/ano; • RR 0,5 (95% CI, 0,3-0,6, P<0,001). Taxa de incidência eventos GI graves: <ul style="list-style-type: none"> • Rofecoxib 0,6%/ano; • Naproxeno 1,4%/ano; • RR 0,4 (95% CI, 0,2-0,8; P=0,005).

TARGET (Farkouth <i>et al.</i> , 2004)	18325 pacientes com OA.	Lumiracoxib 400 mg/dia; Naproxeno 800 mg 2x/dia; Ibuprofeno 800 mg 3x/dia.de Ibuprofeno.	1 ano	<p>Incidência cumulativa de um ano de complicações de úlceras, na população global:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lumiracoxib 0,34% (95% CI; 0,22–0,52, P<0,0001); <p>Pacientes com toma concomitante de AAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lumiracoxib 0,79% (95% CI; 0,4-1,55); <p>Pacientes sem toma concomitante de AAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINEs clássicos 1,09% (95% CI, 0,82–1,36); • Lumiracoxib 0,25% (95% CI; 0,12–0,39); • HR 0,21 (95% CI, 0,12-0,37, P<0,0001).
SUCCESS-I (Singh <i>et al.</i> , 2006).	13274 pacientes com OA	Celecoxib 100 ou 200 mg 2x/dia; Naproxeno 500 mg 2x/dia; Diclofenac 50 mg 2x/dia.	12 semanas.	<p>Eventos GI, na população geral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celecoxib 0,1%/ano; • AINEs clássicos 0,8%/ano; • OR 7,02 (95% CI, 1,46-33,8; P=0,08). <p>Em pacientes medicados com AAS a diferença nos resultados não foi estatisticamente significativa.</p>
EDGE (Baraf <i>et al.</i> , 2007).	7111 pacientes com OA.	Etoricoxib 90 mg/dia; Diclofenac 50 mg 2x/dia.	11 a 16 semanas.	<p>Taxa de não adesão a tratamento devido a efeitos adversos GI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etoricoxib 9,4%/ano; • Diclofenac 19,2%/ano; • HR 0,5 (95% CI, 0,43-0,58).

Programa MEDAL (Cannon <i>et al.</i> , 2006).	34701 pacientes com AO e AR.	Etoricoxib 60 mg ou 90 mg; Diclofenac 150 mg.	18 meses	Taxa de incidência eventos clínicos no trato GI superior: <ul style="list-style-type: none"> • Etoricoxib 0,67%/ano,; • Diclofenac 0,97%/ano; • HR 0,69 (95% CI, 0,57-0,83). Taxa de incidência de eventos GI graves, similares: <ul style="list-style-type: none"> • Etoricoxib 0,30%/ano; • Diclofenac 0,32%/ano.
CONDOR (Chan <i>et al.</i> , 2010)	4484 pacientes com AR e OA.	Celecoxib 200mg 2x/dia; Diclofenac 75 mg 2x/dia e Omeprazol 20 mg/dia.	175 dias	Eventos GI clinicamente relevantes: <ul style="list-style-type: none"> • Celecoxib 0,9% (n= 20) dos pacientes; • Diclofenac e Omeprazol 3,8% (n=81) dos pacientes; • HR 4,3 (95% CI, 2,6-7,0). Abandono do tratamento devido a efeitos adversos GI: <ul style="list-style-type: none"> • Celecoxib 6% (n=114) dos pacientes; • Diclofenac e Omeprazol 8% (n=167) dos pacientes, P=0,0006.

Em que: AAS – Ácido Acetilsalicílico; AR – Artrite Reumatóide;; CI – Intervalo de Confiança, do inglês *Confidence Interval*; GI – Gastrointestinal; HR – *hazard ratio*; RR – Risco Relativo.

ii. Segurança cardiovascular dos Coxibes

As primeiras evidências consistentes com um possível risco CV provocado pelos Coxibes surgiram com o estudo VIGOR, descrito anteriormente. Os pacientes recebiam uma dose diária de 50 mg de Rofecoxib e não eram medicados com baixas doses de AAS. Neste estudo a taxa incidência de EM era mais elevada para Rofecoxib, do que para o Naproxeno (0,4%/ano *versus* 0,1%/ano, respetivamente; RR 0,2; 95% CI, 0,1-0,7) (Bombardier *et al.*, 2000).

Contudo, os resultados obtidos geraram alguma controvérsia junto da comunidade científica, sendo que alguns investigadores alegaram que o Rofecoxib não possuía ação CV nefasta, estando o aumento do risco CV associado a um possível efeito cardioprotetor do Naproxeno, devido ao tratamento prolongado, possuindo este um comportamento semelhante ao do AAS (Grosser *et al.*, 2006). Com efeito, o VIGOR não possuía um grupo controlo com placebo, de modo a esclarecer tal possibilidade (Marnett, 2009). Por outro lado, o facto de o estudo não contemplar pacientes com terapia concomitante de AAS, pode ter contribuído para o aumento da incidência de eventos cardiovasculares no grupo do Rofecoxib (Bombardier *et al.*, 2000).

A publicação do estudo APPROVe vem confirmar a suspeita levantada pelo estudo VIGOR, desencadeando a retirada do Rofecoxib do mercado (EMA, 2006). Este estudo, desenvolvido entre fevereiro de 2000 e setembro de 2004, com o recrutamento de 2586 pacientes, avaliava a incidência de pólipos adenomatosos em pacientes com histórico de adenomas colo-retais, medicados com 25 mg/dia de Rofecoxib comparativamente com um grupo placebo. Apesar de o estudo estar direcionado para a incidência de pólipos intestinais, a monitorização dos eventos CV fazia parte do estudo da segurança do Rofecoxib. Os resultados mostram um elevado número de EM e AVCs no grupo do Rofecoxib, sendo a taxa de incidência de eventos trombóticos neste grupo de 1,50%/ano, ao passo que a do grupo placebo foi de 0,78%/ano, (RR 1.92; 95% CI, 1.19-3.11, P=0,008). Assim, foi possível verificar um aumento do risco de ocorrência de eventos CV associados com a toma por longos períodos de tempo de Rofecoxib, comparativamente com o grupo placebo. Os primeiros indícios de risco de eventos trombóticos, são passíveis de ser observados após 18 meses de tratamento.

Adicionalmente, as manifestações clínicas reportadas aos investigadores como HTA, edema e IC, iniciaram-se num período de tempo mais curto (Bresalier et al., 2005).

O estudo CLASS, descrito anteriormente, e realizado praticamente em simultâneo com o estudo VIGOR, não mostrou diferenças significativas na taxa de incidência de eventos CV graves dos grupos do Celecoxib e Diclofenac (Silverstein *et al.*, 2000).

No entanto, noutro estudo que avaliava o Celecoxib na prevenção de adenomas colo-retais, o estudo APC, foi demonstrado um aumento dos eventos CV num total de 2035 doentes medicados com Celecoxib. Neste estudo, o Celecoxib foi prescrito a doentes com histórico de adenoma colo-retal, em doses de 200 mg ou 400 mg por dia, ou placebo. O recrutamento de pacientes teve início em novembro de 1999, estendendo-se o período de seguimento até janeiro de 2005. Os resultados demonstram risco CV associado ao tratamento prolongado com Celecoxib dependente da dose, uma vez que para o parâmetro morte devido a causas CV, EM, AVC ou IC, apresentou uma taxa de incidência de 2,3%/ano (HR 2,3; 95% CI, 0,9-5,5) no grupo do Celecoxib 200 mg, 3,4%/ano (HR 3,4; 95% CI, 1,4-7,8) no grupo do Celecoxib 400 mg e 1,0%/ano no grupo placebo. Com estes dados é possível relacionar a toxicidade CV do Celecoxib com a dose. (Solomon *et al.*, 2005).

Tais resultados acabaram por ditar a interrupção do próprio estudo APC e, consequentemente, de outros que decorriam simultaneamente, nomeadamente o estudo ADAPT e o estudo PreSAP, que também incluíam o tratamento com Celecoxib (Shi e Klotz, 2008).

O estudo *Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial* (CRESCENT) tinha como objetivo avaliar os efeitos do Celecoxib, Rofecoxib e Naproxeno na TA, em pacientes com histórico de diabetes *mellitus* tipo II, HTA e OA. O estudo teve início em maio de 2001 e após seis semanas de tratamento verificou-se um aumento significativo na TA sistólica no grupo do Rofecoxib de $130,3 \pm 1,2$ para $134,5 \pm 1,4$ mmHg ($P < 0,001$), no grupo do Celecoxib de $132,0 \pm 1,3$ para $131,9 \pm 1,3$ mmHg ($P = 0,54$), enquanto no grupo do Naproxeno não ocorreu alteração significativa na TA ($133,7 \pm 1,5$ to $133,0 \pm 1,4$ mm Hg; $P = 0,74$). Por outro lado, a proporção de pacientes que entrou no estudo com a TA controlada e desenvolveu HTA após 6 semanas foi

muito maior com o Rofecoxib (30%) do que com o Celecoxib (16%) e Naproxeno (19%) (Sowers *et al.*, 2005).

De forma a avaliar o risco relativo CV do Etoricoxib e uma vez que nenhum outro estudo o tinha realizado como objetivo principal, foi projetado o programa MEDAL, descrito anteriormente. Os resultados a nível CV não mostraram uma diferença significativa na ocorrência de eventos trombóticos CV, dado que a taxa de incidência era de 1,24%/ano para o grupo do Etoricoxib e 1,30%/ano para o Diclofenac, com HR 0,95 (95% CI, 0,81-1,11) para o Etoricoxib comparativamente com o Diclofenac, após um período de tratamento de aproximadamente 18 meses (Cannon *et al.*, 2006).

O estudo TARGET avaliava por um lado a segurança GI, descrita anteriormente, e por outro, a segurança CV do Lumiracoxib, comparativamente com Naproxeno e Ibuprofeno. A incidência dos eventos CV em estudo (EM fatal e não fatal, AVC e morte CV) após um ano de seguimento era baixa e não diferia entre o Lumiracoxib (0,65%) e os AINEs clássicos (0,55%), com HR 1,14 (95% CI, 0,78-1,66, P=0,5074). Relativamente à incidência de EM, na população geral do estudo, esta era de 0,38% com Lumiracoxib *versus* 0,21% com Naproxeno e de 0,11% com Lumiracoxib *versus* 0,16% do Ibuprofeno. Em ambos os grupos, a incidência de EM não difere significativamente entre a população geral e pacientes que tomam ou não concomitantemente AAS em baixas doses. Deste modo, os resultados sugerem que o Lumiracoxib possa ser utilizado no tratamento da OA, em pacientes com elevado risco CV e medicados com AAS (Farkouth *et al.*, 2004).

Deste modo, os estudos clínicos corroboram algumas suspeitas de risco de ocorrência de eventos CV graves associado aos Coxibes. No caso do Rofecoxib, o estudo APPROVE suporta essas conclusões, enquanto para o Celecoxib é o estudo APC que confirma o aumento do risco CV. Porém, não existe nenhum ensaio de larga escala com um grupo placebo, de forma a avaliar a segurança CV do Valdecoxib, apesar de a FDA considerar que o Valdecoxib também se encontra associado a aumento do risco CV (Jenkins e Seligman, 2005).

Atualmente encontra-se a decorrer o estudo *Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen* (PRECISION) que prevê a apresentação de dados em maio de 2014. Este ensaio clínico em larga escala, teve início

em outubro de 2006 com o recrutamento de pacientes com AR ou OA com ou sem risco de desenvolvimento de doenças CV. Presentemente ainda se encontra em fase de recrutamento de participantes, que devem ter idade superior a 18 anos. Os pacientes são divididos em três grupos, Celecoxib (100 mg a 200 mg/dia), Ibuprofeno (600 mg a 800 mg 3x/dia) ou Naproxeno (375 mg a 500 mg 2x/dia). O estudo PRECISION pretende avaliar o risco CV, bem como a segurança GI e renal do Celecoxib, Ibuprofeno e Naproxeno, em pacientes com risco CV, esperando-se que as suas conclusões possam ajudar na elaboração de diretrizes para o tratamento dos sinais e sintomas da AO e AR (Becker *et al.*, 2009).

A tabela 3 resume as principais características e resultados dos estudos clínicos anteriormente analisados.

Tabela 3 – Segurança cardiovascular dos Coxibes, comparativamente com os AINEs clássicos.

Ensaio Clínico	Número Pacientes	Intervenção	Duração	Resultados Cardiovasculares
VIGOR (Bombardier <i>et al.</i> , 2000).	8076 pacientes com AR.	Rofecoxib 50 mg/dia; Naproxeno 500mg 2x/dia.	1 ano	Taxa de incidência EM: <ul style="list-style-type: none"> • Rofecoxib 0,4%/ano; • Naproxeno 0,1% ano; • RR 0,2 (95% CI, 0,1-0,7).
APPROVe (Bresalier <i>et al.</i> , 2005)	2586 pacientes com histórico de adenoma colo-retal.	Rofecoxib 25mg/dia; I. Placebo.	2,5 anos	Taxa de incidência de eventos trombóticos: <ul style="list-style-type: none"> • Rofecoxib 1,50%/ano; • Placebo 0,78%/ano; • RR 1.92; 95% CI, 1,19-3,11. Aumento do risco CV com Rofecoxib.
CLASS (Silverstein <i>et al.</i> , 2000)	8056 pacientes com OA e AR.	Celecoxib 400 mg 2x/dia; Ibuprofeno 800mg 3x/dia; Diclofenac 75mg 2x/dia.	6 meses	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os fármacos em estudo.

APC (Solomon <i>et al.</i> , 2005)	2035 pacientes com histórico de adenoma colo-retal.	Celecoxib 200mg ou 400mg 2x/dia; Placebo.	2,8 a 3,1 anos	Taxa de incidência de morte devido a causas cardiovasculares (EM, AVC ou IC): <ul style="list-style-type: none"> • Placebo 1.0%/ano; • Celecoxib 200mg 2,3%/ano (HR 2,3; 95% CI, 0,9-5,5); • Celecoxib 400mg 3,4%/ano (HR 3,4; 95% CI, 1,4-7,8)
CRESCENT (Sowers <i>et al.</i> , 2005).	396 pacientes com Diabetes <i>mellitus</i> tipo II, HTA e OA.	Celecoxib 200 mg ; 25 mg Rofecoxib; 500 mg of Naproxeno 500 mg 2x/dia.	12 semanas	Aumento da TA após 6 semanas tratamento com Rofecoxib de 130,3±1,2 para 134,5±1,4mmHg (P<0,001).
Programa MEDAL (Cannon <i>et al.</i> , 2006)	34701 pacientes com OA e AR.	Etoricoxib 60 mg ou 90 mg; Diclofenac 150 mg.	18 meses	Taxa de incidência de eventos CV trombóticos: <ul style="list-style-type: none"> • Etoricoxib 1,24%/ano; • Diclofenac 1,30%/ano; • HR 0,95 (95% CI, 0,81-1,11). Diferença CV pouco significativa.
TARGET (Farkouth <i>et al.</i> , 2004)	18325 pacientes com OA.	Lumiracoxib 400 mg; Naproxeno 500 mg 2x/dia; Ibuprofeno 800 mg 3x/dia.	1 ano	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre fármacos em estudo.

PRECISION (Becker <i>et al.</i>, 2009)	Recrutamento a decorrer, pacientes com AR e AO, com ou sem risco CV.	Celecoxib 100 mg a 200 mg/dia; Ibuprofeno 600 mg a 800 mg 3x/dia; Naproxeno 375 mg a 500 mg 2x/dia.	A decorrer	Estudo a decorrer.
---	--	---	------------	--------------------

Em que: AR – Artrite Reumatóide; AVC – Acidente Vascular Cerebral; CI – Intervalo de Confiança, do inglês *Confidence Interval*; CV – Cardiovascular; EM – Enfarte do Miocárdio; HR – *hazard risk*; IC – Insuficiência Cardíaca; RR – Risco Relativo.

A segurança CV dos Coxibes não foi apenas avaliada através de ensaios clínicos. Diversos estudos epidemiológicos e meta-análises foram realizados, de forma a analisar retrospectivamente o risco CV conferido pelos Coxibes, e de uma forma comparativa com os AINEs.

Numa meta-análise baseada em estudos observacionais desenvolvida por McGettigan e Henry, incluindo uma análise de 17 casos controlo e 6 estudos de coorte com um elevado número de pacientes, revelou informação acerca do risco CV dos Coxibes e AINEs. A pesquisa de informação compreendeu o intervalo temporal entre os anos 1985 e 2006. Os resultados obtidos não indicaram um aumento significativo do risco CV com a prescrição de Celecoxib em doses normais (RR 1,06, 95% CI, 0,91-1,23), mas associaram o aumento do risco CV com a administração de doses diárias superiores a 25 mg de Rofecoxib, com RR de 2,19 (95% CI, 1,64-2,91), enquanto doses de menores ou iguais a 25mg o RR era de 1,33 (95% CI, 1,00-1,79). Assim, segundo esta análise, verifica-se risco CV para o Rofecoxib, no entanto, sugere que o Celecoxib em doses normais poderá não interferir com esse aumento (McGettigan e Henry, 2006).

Em 2006, Kearney *et al* foram responsáveis pela publicação de outra meta-análise de larga escala, sobre a qual concluíram que os Coxibes aumentam o risco de eventos CV, nomeadamente de EM. Este estudo foi realizado com base em informação recolhida entre janeiro de 1966 e abril de 2005. Os resultados obtidos mostram que em estudos comparativos com placebo, os Coxibes foram associados a um aumento da taxa de incidência de eventos CV graves (1,2%/ano *versus* 0,9%/ano: RR 1,42, 95%, 1,13-1,78; P=0,003), o que se deve a um aumento da taxa de incidência de EM (0,6%/ano *versus* 0,3%/ano; 1,86, 95% CI, 1,33-2,59; P=0,0003). Nos ensaios com duração mínima de um ano, a incidência de eventos vasculares apresentava um valor de RR de 1,45 (1,12-1,89; P=0,005). Globalmente, a taxa de incidência de eventos CV graves apresentou valores semelhantes tanto para Coxibes como para os AINEs clássicos (1,0%/ano *versus* 0,9%/ano; 1,16, 0,97-1,38; P = 0,1) (Kearney *et al.*, 2006).

Mais recentemente, Trelle *et al.* (2011) elaboraram uma meta-análise com base em 31 estudos clínicos de grande escala randomizados, incluindo 116 426 pacientes, a fim de avaliar a segurança CV dos anti-inflamatórios não esteróides, incluindo a classe dos

Coxibes, com sete fármacos – Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Ibuprofeno, Diclofenac e Naproxeno. Os eventos CV analisados foram EM, AVC, morte devido a doença CV ou de outra causa. O Rofecoxib, quando comparado com o placebo, evidenciou o maior risco de EM (RR 2,12, 95% CI, 1,26-3,56), seguido do Lumiracoxib (RR 2,00, 95% CI, 0,71-6,21). Quanto ao parâmetro morte CV, os fármacos com maior risco foram o Etoricoxib (RR 4,07, 95% CI, 1,23-15,7) e Diclofenac (RR 3,98, 95% CI, 1,48-12,7). Assim, da análise realizada concluiu-se que não existe evidência suficiente para afirmar que os fármacos em estudos são seguros a nível CV, sendo sempre necessário avaliar o risco do paciente quando estes fármacos são prescritos. Concluiu-se também que o fármaco que demonstra melhor segurança CV é o Naproxeno, contudo, a sua utilização deve ser ponderada, devido à sua toxicidade GI, bem como a necessidade de associar um inibidor da bomba de prótons em determinados pacientes (Trelle *et al.*, 2011).

A informação proveniente dos ensaios clínicos de larga escala e dos estudos epidemiológicos permite relacionar a utilização de Coxibes com um aumento do risco CV. No entanto, são poucos os estudos com dimensão e duração suficiente para que os resultados sejam válidos. A maioria dos estudos apenas comparavam os Coxibes com os AINEs clássicos ou com um grupo placebo, não existindo uma análise transversal sobre todos os Coxibes e AINEs. Além disso, os parâmetros em análise, nem sempre são equivalentes, dificultando as comparações. São assim várias as limitações aos estudos realizados, sendo necessário mais informação acerca dos efeitos GI, CV, bem como outros efeitos associados ao Coxibes e AINEs clássicos, de uma forma mais específica, avaliando os diferentes fatores de risco dos pacientes e as condições da doença (EMA, 2006; Shi e Klotz, 2008).

IV. Situação Atual

Em Portugal, os Coxibes atualmente comercializados incluem o Celecoxib e Etoricoxib, sob as marcas comerciais Solexa® e Celebrex®, para o primeiro, e Exxiv®, Turox® e Arcoxia®, para o segundo. Estes fármacos estão indicados no tratamento sintomático da artrose e na terapêutica da dor e inflamação na AR e na gota (Prontuário Terapêutico, 2011).

A prescrição de Coxibes deve ser realizada em função do risco GI e CV do paciente, de forma a maximizar os benefícios dos Coxibes e minimizar os possíveis efeitos CV nefastos resultantes do tratamento com estes fármacos. Deste modo, deve ser prescrita a menor dose com efeito, durante o menor tempo possível de tratamento, evitando assim os riscos associados ao tratamento prolongado (Adebajo, 2012).

Por outro lado, têm sido desenvolvidos novos compostos, de forma a colmatar os problemas de AINEs e Coxibes. Wallace *et al* (2002), desenvolveram uma nova classe de fármacos anti-inflamatórios, os inibidores da COX dadores de Óxido Nítrico (CINODs, do inglês *Cyclo-oxygenase-inhibiting NO –donating drugs*), baseando-se no conceito de que o óxido nítrico (ON) possui propriedades fisiológicas que na proteção da mucosa gástrica. O ON ou os seus derivados, quando libertados na mucosa gástrica aumentam o fluxo sanguíneo e diminuem a aderência endotelial de leucócitos na microcirculação gástrica. Desta forma, diversos AINEs foram ligados ao ON, criando uma nova molécula com capacidade de inibir a COX, mas que liberta ON na mucosa gástrica. Esta nova classe de fármacos necessita de mais investigação e desenvolvimento, mas assume-se como uma alternativa aos AINEs e Coxibes (Fiorucci *et al.*, 2007; Wallace *et al.*, 2002).

V. Conclusão

Os Coxibes são eficazes no tratamento de patologias do foro musculoesquelético, tal como os AINEs clássicos. A análise sumária de ensaios clínicos e meta-análises publicados confirma a segurança GI dos Coxibes, quando estes são comparados com os AINEs clássicos, não esquecendo contudo, o risco GI de alguns pacientes que requerem a associação a um fármaco inibidor da bomba de prótons, de modo a lhe conferir maior proteção da mucosa gástrica. Por outro lado, a administração de AAS como terapêutica anti-coagulante anula a vantagem GI que se poderá obter com os Coxibes.

O risco CV inerente à utilização dos Coxibes depende de vários fatores como o tempo de exposição, os antecedentes cardiovasculares do próprio paciente, predisposição genética para a trombose, HTA o que condiciona a sua utilização terapêutica em inúmeros pacientes que poderiam beneficiar com a melhor tolerabilidade GI destes fármacos, comparativamente com os AINEs clássicos.

Os benefícios dos Coxibes em áreas como o cancro e DA estão limitados pelos seus efeitos cardiovasculares, tendo sido interrompidos os ensaios clínicos em desenvolvimento. Torna-se assim imperativo a necessidade de investir em mais investigação, de modo a explorar as características dos Coxibes e perceber melhor as diferenças entre os fármacos desta classe.

Conclui-se assim, que os Coxibes são uma classe de fármacos que requer precaução no momento da sua prescrição, sendo necessário ponderar as características individuais do doente, administrando sempre a menor dose com eficácia, durante o menor período de tempo, de modo a que o tratamento com os Coxibes seja seguro.

VI. Referências Bibliográficas

ADAPT Research Group. (2006). Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clinical Trials*, 1, p. 33.

Adebajo, A. (2012). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain and immobility-associated osteoarthritis: consensus guidance for primary cares. *British Medical Family Practice*, 13, p. 23.

Antman, E. M. *et al.* (2007). Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Circulation*, 115, pp. 1634-1642.

Baraf, H. S. *et al.* (2007). Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *Journal of Rheumatology*, 34, pp. 408-420.

Barkhuizen, A. *et al.* (2006). Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*, 33, pp. 1805-1812.

Becker, M. C. *et al.* (2009). Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *American Heart Journal*, 157, pp. 606-612.

Bertagnolli, M. M *et al.* (2006). Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *The New England Journal of Medicine*, 355, pp. 873-884.

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

Blobaum, A. L. e Marnett, L. J. 2007. Structural and Functional Basis of Cyclooxygenase Inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50, 1425-1441.

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

Botting, R. M. (2010). Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology. *Pharmacological Reports*, 62, pp. 518-525.

Bresalier, R. S. *et al.* (2005). Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *The New England Journal of Medicine*, 352, pp. 1092-1102.

Burton, B. (2007). COX 2 inhibitor rejected in North America but retained in Europe. *British Medical Journal*, 335, p. 791.

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

Cannon, C. P. *et al.* (2006). Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *The Lancet*, 368, pp. 1771-1781.

Capone, M. L. *et al.* (2010). NSAIDs and cardiovascular disease: transducing human pharmacology results into clinical read-outs in the general population. *Pharmacological Reports*, 62, pp. 530-535.

Cerqueira, R. (2007). Prevenção das lesões gastroduodenais provocadas por anti-inflamatórios não esteróides. In: Oliveira, A. P. (Ed.). *Prevenção em Gastreenterologia*. Núcleo de Gastreenterologia dos Hospitais Distritais, pp. 149-159.

Chan, F. K. L. *et al.* (2010). Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *The Lancet*, 376, pp. 173-179.

Chenevard, R. *et al.* (2003). Selective COX-2 Inhibition Improves Endothelial Function in Coronary Artery Disease. *Circulation*, 107, pp. 405-409.

Cheng, H. F. e Harris, R. C. (2004). Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*, 43, pp. 525-530.

Cheng, H. F. e Harris, R. C. (2005). Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 11, pp. 1795-1804.

Cipollone, F. e Fazia, M. L. (2006). Cyclooxygenase-2 inhibition: vascular inflammation and cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports*, 8, pp. 245-51.

Conaghan, P. (2012). A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International*, 32, pp. 1491-1502.

Cooper, K. *et al.* (2010). Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 14, pp. 1-206.

Coruzzi, G. *et al.* (2007). Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomedica*, 78, pp. 96-110.

Dajani, E. Z. e Islam, K. (2008). Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59 (2), pp. 117-33.

Davies, N. M. *et al.* (2000). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*, 38 (3), pp. 225-242.

Davies, N. M. *et al.* (2003). Pharmacokinetics of rofecoxib: a specific cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*, 42 (6), pp. 545-546.

EMA (2004). *EMEA statement following withdrawal of Vioxx (rofecoxib)*. Doc. Ref. EMEA/97949/2004.

EMA (2005). *Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*. Doc. Ref. EMEA/358234/2005.

EMA (2006). *Public CHMP assessment report for medicinal products containing non selective steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)*. Doc. Ref. EMEA/H/A-5.3/800.

Farkouh, M. E. *et al.* (2004). Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *The Lancet*, 364, pp. 675-84.

FDA – FDA Approved Drugs Products. [Em linha]. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name>. [Consultado em 31/08/2012].

Fiorucci, S. *et al.* (2007). NSAIDs, coxibs, CINOD and H₂S-releasing NSAIDs: What lies beyond the horizon. *Digestive and Liver Disease*, 39 (12), pp. 1043-1051.

Fitzgerald, G. A. (2003). COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Natural Reviews. Drug Discovery*, 2(11), pp. 879-90.

Fitzgerald, G. A. (2004). Coxibs and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 351 (17), pp. 1709-1711.

Fitzgerald, G. A. e Patrono, C. (2001). The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *The New England Journal of Medicine*, 345 (6), pp. 433-442.

Fosslien, E. (2005). Cardiovascular Complications of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 35 (4), pp. 347-385.

Fries, S. e Grosser, T. (2005). The cardiovascular pharmacology of COX-2 inhibition. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, pp. 445-51.

Gambaro, G. e Perazella, M. A. (2003). Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *Journal of Internal Medicine*, 253 (6), pp. 643-52.

Garcia Rodriguez, L. A., *et al.* (2012). Coxibs: pharmacology, toxicity and efficacy in cancer clinical trials. *Recent Results Cancer Research*, 191, pp. 67-93.

Ghosh, N. et al. 2010. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacology Reports*, 62, pp. 233-44.

Giercksky, K. E. (2001). COX-2 inhibition and prevention of cancer. *Best Practice Research. Clinical Gastroenterology*, 15 (5), pp. 821-33.

Goodman, L. S. e Gilman, A. (2005). *The pharmacological basis of therapeutics*. 11ª edição. Nova Iorque, McGraw-Hill, pp. 673-705.

Grosser, T. (2006). The pharmacology of selective inhibition of COX-2. *Thrombosis and Haemostasis*, 96 (4), pp. 393-400.

Grosser, T. et al. (2006). Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *The Journal Of Clinical Investigation*, 116 (1), pp. 4-15.

Harris, R. C. (2002). Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *The American Journal of Cardiology*, 89 (6A), pp. 10D-17D.

Harris, R. C. et al. (2004). Cyclooxygenase-2 and the renal renin-angiotensin system. *Acta Physiologica Scandinavica*, 181 (4), pp. 543-547.

Hawkey, C. J. (2005). COX-2 chronology. *Gut*, 54 (11), pp. 1509-1514.

INFARMED (2007). *Avaliação Europeia dos medicamentos com Lumiracoxib*. Circular Informativa N.º 147/CD.

INFARMED (2011). Celecoxib – revisão da utilização na polipose adenomatosa familiar (FAP). *Informedia*, 70.

Huntjens, D. R. et al. (2005). Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*, 44 (7), pp. 846-859.

Jankowski, J. e Hunt, R. (2008). Cyclooxygenase-2 inhibitors in colorectal cancer prevention: counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*, 17 (8), pp. 1858-1861.

Jenkins, J. K. e Seligman, P. J. (2005). Analysis and recommendation for Agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *FDA*.

Jones, R. *et al.* (2008). Gastrointestinal and Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *The American Journal of Medicine*, 121 (6), pp. 464-474.

Khanapure, S. P. *et al.* (2007). Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7 (3), pp. 311-340.

Kawada, N. *et al.* (2012). Towards developing new strategies to reduce the adverse side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical and Experimental Nephrology*, 16 (1), pp. 25-29.

Kearney, P. M. *et al.* (2006). Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *British Medical Journal*, 332 (7553), pp. 1302-1308.

Laine, L. *et al.* (2008). COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 38 (3), pp. 165-187.

McGeer, P. L. e McGeer, E. G. (2007). NSAIDs and Alzheimer disease: Epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiology of Aging*, 28, pp. 639-647.

Marnett, L. J. (2009). The COXIB Experience: A Look in the Rearview Mirror. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 49, pp. 265-290.

Mcgettigan, P. e Henry, D. (2006). Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 296 (13), pp. 1633-1644.

Moodley, I. (2008). Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc Journal of Africa*, 19 (2), pp. 102-107.

Moore, R. A. *et al.* (2007). Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BioMed Center Musculoskeletal Disorders*, 8 (73), pp. 1-11.

Narumiya, S. (2009). Prostanoids and inflammation: a new concept arising from receptor knockout mice. *Journal Of Molecular Medicine*, 87 (10), pp. 1015-1022.

Praticò, D e Dogné, J. (2005). Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors Development in Cardiovascular Medicine. *Circulation*, 112, pp. 1073-1079.

Prontuário Terapêutico – Inibidores seletivos da Cox 2 – INFARMED. [Em Linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>>. [Consultado em 31/08/2012] .

Qi, Z. *et al.* (2002). Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *The Journal Of Clinical Investigation*, 110 (1), pp. 61-69.

Quilley, J. *et al.* (2011). Renal protective effect of chronic inhibition of COX-2 with SC-58236 in streptozotocin-diabetic rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 300 (6), pp. 2316-2322.

Rainsford, K. D. (2007). Anti-Inflammatory Drugs in the 21st Century. *Sub-cellular Biochemistry*, 43, pp. 3-27.

Rang, H. P. *et al.* (2007). *Farmacologia*. 6ª edição. Rio de Janeiro. Elsevier, pp. 215-236.

Rao, P. e Knaus, E. E. (2008). Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 11 (2), pp. 81-110.

Rios, A. *et al.* (2012). Cyclooxygenase-2 and kidney failure. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 98 (3-4), pp. 86-90.

Rostom, A. *et al.* (2007). Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5, pp. 818-828.

Rouzer, C. A. e Marnett, L. J. (2009). Cyclooxygenases: structural and functional insights. *Journal of Lipid Research*, 50, pp. 29-34.

Schnitzer, T. J. *et al.* (2004). Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *The Lancet*, 364 (9435), pp. 665-674.

Seeley, R.R. *et al.* (2005). *Anatomia & Fisiologia*. 6ª edição. Loures. Lusociência, p. 797.

Shi, S. e Klotz, U. (2008). Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64 (3), pp. 233-252.

Silverstein, F. E. *et al.* (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The class study: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 284 (10), pp. 1247-1255.

Simmons, D. L. *et al.* (2004). Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological Reviews*, 56 (3), pp. 387-437.

Singh, G. *et al.* (2006). Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *The American Journal of Medicine*, 119 (3), pp. 255-266.

Smith, W. L. *et al.* (2000). Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annual Review Of Biochemistry*, 69, pp. 145-182.

Solomon, D. H. *et al.* (2004). Relationship Between COX-2 Specific Inhibitors and Hypertension. *Hypertension*, 44 (2), pp. 140-145.

Solomon, S. D. *et al.* (2005). Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *The New England Journal of Medicine*, 352 (11), pp. 1071-1080.

Sooriakumaran, P. (2006). COX-2 inhibitors and the heart: are all coxibs the same? *Postgrad Medical Journal*, 82, pp. 242-245.

Sostres, C. *et al.* (2010). Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 24 (2), pp. 121-132.

Sowers, J. R. *et al.* (2005). The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 165 (2), pp. 161-168.

Steinbach, G. *et al.* (2000). The effect of Celecoxib, a cyclo-oxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyps. *The New England Journal of Medicine*, 342 (26), pp. 1946-1952.

Stichtenoth, D. O. e Frolich, J. C. (2003). The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer?. *Drugs*, 63 (1), pp. 33-45.

Stitham, J. *et al.* (2011). Prostacyclin: an inflammatory paradox. *Frontiers of Pharmacology*, 2 (24).

Takemoto, J. K. *et al.* (2008). Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. *Clinical Pharmacokinetics*, 47 (11), pp. 703-720.

Trelle, S. *et al.* (2011). Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *British Medical Journal*, 342, c7086.

Trepaniera, C. H. e Milgrama, N. W. (2010). Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Are NSAIDs and Selective COX2 Inhibitors the Next Line of Therapy?. *Journal of Alzheimer's Disease*, 21, pp. 1089-1099.

Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: Results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis & Rheumatism*, 52 (4), pp. 1205-1215.

Vane, S. J. (2000). Aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Thorax*, 55 (2), pp. 3-9.

Vonkeman, H. E. e Van De Laar, M. A. F. J. (2010). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39 (4), pp. 294-312.

Wallace, J. L. *et al.* (2002). Potential cardioprotective actions of no-releasing aspirin. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 1 (5), pp. 375-382.

Wallace, J. L. *et al.* (2000). NSAID-Induced Gastric Damage in Rats: Requirement for Inhibition of Both Cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology*, 119 (3), pp. 706-714.

Whelton, A *et al.* (2002). Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients ≥ 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *The American Journal of Cardiology*, 90 (9), pp. 959-963.

White, W. B. (2007). Cardiovascular Effects of the Cyclooxygenase Inhibitors. *Hypertension*, 49, pp. 408-418.

Wu, W. K. K. *et al.* (2010). Cyclooxygenase-2 in tumorigenesis of gastrointestinal cancers: An update on the molecular mechanisms. *Cancer Letters*, 295 (1), pp. 7-16.

Yana, D. e Arber, N. (2006). Coxibs and cancer prevention. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 47 (1), pp. 76-81.

Zarraga, I. G. E. e Schwarz, E. R. (2007). Coxibs and Heart Disease: What We Have Learned and What Else We Need to Know. *Journal American College of Cardiology*, 49 (1), pp. 1-14.

Zeilhofer, H. U. (2007). Prostanoids in nociception and pain. *Biochemical Pharmacology*, 73 (2), pp. 165-174.