

## UMA ANÁLISE CRÍTICA SOBRE A VIABILIDADE DO USO DOS INIBIDORES SELETIVOS DE COX-2 EM ODONTOLOGIA

### VIABILITY OF THE USE OF SELECTIVE COX-2 INHIBITORS IN DENTISTRY: CRITICAL ANALYSIS

Gilson Cesar Nobre Franco \*

Douglas Moretti \*\*

Paulo Fernando Cruz Cavalcante \*\*\*

Luciane Cruz Lopes \*\*\*\*

#### RESUMO

**Introdução:** Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) são os fármacos mais comumente usados para o tratamento da dor e da inflamação em odontologia. Os AINEs exercem seus efeitos terapêuticos através da inibição da enzima ciclooxigenase, a qual existe em duas isoformas, denominadas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2). Devido à descoberta das diferentes isoformas da enzima ciclooxigenase e a proposta inicial de que COX-1 era expressa constitutivamente, enquanto que COX-2 era produzida durante a inflamação, o advento dos inibidores seletivos de COX-2 representou um importante avanço farmacológico no tratamento da dor e da inflamação. No entanto, estudos recentes indicam que a isoenzima (COX-2) realiza diferentes respostas fisiológicas no organismo. **Métodos:** O objetivo deste trabalho é avaliar o uso dos inibidores seletivos de COX-2 na prática odontológica através da relação custo/duração de tratamento e possíveis riscos atribuídos às novas funções fisiológicas descobertas para COX-2. Para tanto, foi feito um levantamento da literatura utilizando-se das bases de dados científicas Medline, Lilacs e Scielo, nos quais foram selecionados trabalhos clínicos randomizados controlados, revisões e de metanálise. **Resultados:** Os resultados indicam que os inibidores seletivos de COX-2 apresentam importantes efeitos colaterais e, além disso, são fármacos de custos elevados para o tempo empregado na terapêutica odontológica. **Conclusão:** Portanto, esses fármacos não substituem os antiinflamatórios não-esteroidais tradicionais na odontologia e a escolha dos fármacos deve ser baseada em trabalhos científicos ao invés de impressões clínicas. Dessa forma, ainda são necessárias novas avaliações para o estabelecimento da real segurança e indicações desses compostos na prática odontológica.

**DESCRIPTORES:** Inibidores - Ciclooxigenase - Prostaglandinas

#### ABSTRACT

**Introduction:** Nonsteroidal anti-inflammatory (NSAIDs) are the most common drugs used in treatment of pain and inflammation in dentistry. NSAIDs exert their therapeutic effect by inhibiting cyclooxygenase, which exists in 2 isoforms, known as cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2). Due to the discovery of different isoforms of cyclooxygenase and the initial proposal that COX-1 was constitutively expressed, whereas COX-2 was primarily inducible during inflammation, the advent of COX-2 selective inhibitors (coxibs) represented an important pharmacological advance for treatment of pain and inflammation. However, recent studies have indicated that this isoenzyme (COX-2) mediates a variety of physiological responses within the organism. **Methods:** The aim of this review was to evaluate the use of COX-2 selective inhibitors in the dental practice by the relation cost/treatment duration and possible risks attributed for new physiological roles of COX-2. For this purpose, a search of the literature was performed in Medline, Lilacs and Scielo, including randomized controlled clinical trials reviews and meta-analysis. **Results:** The results indicate that the COX-2 selective inhibitors retain some important side effects, and also, they are high-cost drugs for dental therapeutic. **Conclusion:** Hence, these drugs do not replace the conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dentistry and the selecting drugs should be base on scientific research rather than clinical impressions. Thus, further evaluations are needed to determine the actual safety profile and indications of such compounds in the dental practice.

**DESCRIPTORS:** Cyclooxygenase - Inhibitors - Prostaglandins

\* Cirurgião-Dentista. Especialista em Farmacologia Clínica. Mestrando em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

\*\* Cirurgião-Dentista. Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade Metodista de Piracicaba - UNIMEP.

\*\*\* Farmacêutico. Especialista em Farmacologia Clínica pela - UNIMEP.

\*\*\*\* Pós-Doutor em Farmacologia, Coordenadora do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Farmacologia Clínica - UNIMEP.

## INTRODUÇÃO

A explicação atual mais aceita para os mecanismos da dor inflamatória aguda, é que ela resulta da ação de mediadores químicos endógenos, liberados pelos tecidos lesados ou inflamados, que estimulam ou sensibilizam as terminações nervosas livres, nociceptores (Andrade *et al.*<sup>1</sup>, 1999). São várias as substâncias químicas que participam deste processo, constituindo um “coquetel” de mediadores (Dray<sup>6</sup>, 1995).

Neste contexto, os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) são largamente utilizados no tratamento e controle da dor e da inflamação, por inibirem a enzima ciclooxigenase, a qual existe em duas isoformas: ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2). A COX-1 foi inicialmente denominada constitutiva (housekeeping), por estar presente em praticamente todos os tecidos corporais, sendo responsável pelo desencadeamento das respostas fisiológicas (como citoproteção gástrica, agregação plaquetária entre outras), enquanto a COX-2 foi denominada induzida, responsável pela produção de mediadores pró-inflamatórios (Haas<sup>12</sup>, 2002; Morrison *et al.*<sup>18</sup>, 2000).

Devido à existência dessas isoformas, a indústria farmacêutica mobilizou-se no desenvolvimento de fármacos que tivessem uma seletividade maior pela segunda isoforma ou ciclooxigenase-2, denominados inibidores seletivos de COX-2 ou coxibs, na expectativa de manter a mesma eficácia antiinflamatória, porém, com o mínimo de interferência nos processos fisiológicos normais (Ronsing e Moiniche<sup>20</sup>, 2004).

A partir desse princípio, houve uma popularização do uso desses fármacos inibidores seletivos de COX-2 nas diversas áreas da saúde, como por exemplo, na medicina e na odontologia. Entretanto, estudos atuais vêm demonstrando que esses “novos antiinflamatórios” apresentam efeitos colaterais importantes, como interferência na função renal, gástrica, cardiovascular, remodelação óssea e outros, sendo necessária à realização de ensaios clínicos bem controlados adicionais, para a verificação da real segurança e da correta indicação desses medicamentos na prática clínica (Schnitzer<sup>21</sup>, 2001).

Dessa forma, este trabalho teve como propósito realizar uma revisão da literatura sobre o desenvolvimento dos inibidores seletivos de COX-2 e avaliar o uso desses fármacos na terapêutica odontológica e, assim, poder contribuir como referência literária aos profissionais cirurgiões-dentistas.

## REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura foi realizada nos bancos de dados Medline, Lilacs e Scielo. A busca bibliográfica foi conduzida de forma a selecionar artigos atuais sobre o uso dos inibidores seletivos de COX-2 na prática clínica, especialmente na odontologia. Para essa finalidade, as seguintes palavras-chaves foram utilizadas de forma isolada ou em combinação: prostaglandinas; dor pós-operatória; odontologia; inibidores da ciclooxigenase-2 e os nomes dos fármacos representantes desse grupo (celecoxib, etoricoxib, valdecoxib e parecoxib).

Os critérios para incluir os artigos foram: publicações na íntegra de estudos clínicos randomizados controlados, revisões e artigos de metanálise sobre o assunto. Resumos e textos sem a correta referência foram desconsiderados.

Mecanismo de ação dos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e o desenvolvimento dos inibidores seletivos de COX-2.

Vane<sup>22</sup> (1971) demonstrou que o mecanismo de ação destas drogas baseava-se na inibição da enzima ciclooxigenase, a qual promovia a síntese de prostaglandinas (PGs) pró-inflamatórias. Apesar dessa descoberta há mais de duas décadas, o maior progresso na compreensão de suas funções tem acontecido a partir de 1990.

Porém, embora os antiinflamatórios apresentem alta efetividade, o seu uso está associado com numerosos efeitos colaterais, incluindo ulceração gastrointestinal, inibição da agregação plaquetária e alterações no fluxo renal (Khan *et al.*<sup>15</sup>, 2002).

A partir de descobertas que rotulavam a COX-1 como fisiologicamente constitutiva, agindo como citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária e COX-2 ou induzida, a qual surgia apenas em situação de trauma tissular, inflamação etc, surgiu a idéia de que os inibidores seletivos de COX-2 modulariam o processo inflamatório sem os efeitos colaterais indesejáveis, principalmente distúrbios gastrointestinais e renais, advindos do bloqueio inespecífico da COX (Ronsing e Moiniche<sup>20</sup>, 2004).

Sendo assim, iniciou-se uma mobilização da indústria farmacêutica e dos centros de pesquisas em busca de fármacos que possuísem a característica de atuar seletivamente sobre COX-2. Na atualidade, a classe médico-odontológica dispõe de vários fármacos com tal propriedade, diferindo basicamente em seu grau de seletividade sobre as isoformas da enzima ciclooxigenase. Os principais representantes desse grupo são: celecoxib, etoricoxib

e o valdecoxib. Mais recentemente, foi introduzido na terapêutica o parecoxib, um inibidor específico de COX-2 para uso parenteral (Harel<sup>10</sup>, 2004).

Devido aos AINEs inibirem de forma distinta ambas as isoformas COX em suas dosagens terapêuticas, essas drogas passaram a ser caracterizadas de acordo com sua capacidade de inibição COX-1 e COX-2. Tal característica é expressa em termos de IC50 (a concentração necessária para inibir 50% da atividade COX) usando sistemas de testes “in vitro”. Razões de IC50 para COX-1 e COX-2 têm sido calculadas para avaliar a capacidade de inibição de cada isoforma; uma alta relação COX-1/COX-2 implica em ser o agente relativamente seletivo para COX-2. Essa relação (IC50 para COX-1/COX-2) dos principais antiinflamatórios pode ser observada na Tabela 1 (Kummer e Coelho<sup>16</sup>, 2002; Riendeau *et al.*<sup>19</sup>, 2001):

Apesar de os primeiros relatos indicarem uma diminuição dos efeitos colaterais desses novos fármacos em comparação com os AINEs tradicionais, na atualidade há evidências da presença de COX-2 em determinados tecidos humanos e de animais, pondo em discussão se o uso de agentes antiinflamatórios com inibição específica dessa isoforma teriam realmente vantagens sobre os AINEs tradicionais (Hinz e Brune<sup>13</sup>, 2002).

Uso dos inibidores seletivos de COX-2 na Odontologia – Atualidades sobre COX-2, efeitos sistêmicos e possíveis riscos associados.

Com a ampla utilização dessa “nova classe” de antiinflamatórios, inicia-se uma fase quase inevitável para todos os fármacos introduzidos na terapêutica, o surgimento dos efeitos colaterais clinicamente observáveis

e/ou teoricamente possíveis (Dubois *et al.*<sup>7</sup>, 1998). O aumento do interesse em se conhecer o exato papel das diferentes isoformas da enzima ciclooxigenase no organismo humano promove o surgimento de artigos na literatura tentando desvendar as verdadeiras funções dessas enzimas nos diferentes órgãos e fases de desenvolvimento do ser humano e conseqüentemente, predizendo os possíveis efeitos indesejáveis dos inibidores seletivos de COX-2. Em continuação, serão relatadas as funções fisiológicas atuais atribuídas à COX-2 nos diferentes órgãos e sistemas.

#### *Função Gastrointestinal*

Os efeitos colaterais gastrointestinais, tais como: perfurações, ulcerações e sangramento, estão entre os mais freqüentes observados quando da utilização dos AINEs convencionais (Schnitzer<sup>21</sup>, 2001). De acordo com Buttgerit *et al.*<sup>3</sup> (2001), o provável mecanismo para tal toxicidade é que com a inibição da atividade da isoforma COX-1 ocorre uma diminuição da produção de prostaglandinas citoprotetoras (PGE2) promovendo, assim, uma falha dos processos protetores da mucosa gástrica (como a produção de muco e controle da secreção de ácido clorídrico). Em pacientes submetidos ao uso dos antiinflamatórios tradicionais, o risco de perfuração e ulceração gástrica pode aumentar de 3 a 4 vezes em comparação aos não-usuários desses compostos. Assim sendo, os inibidores seletivos de COX-2 foram associados com menos danos gastrointestinais do que AINEs convencionais.

Entretanto, Eckmann *et al.*<sup>8</sup> (1997) e McCarthy *et al.*<sup>17</sup> (1999) relatam que diante de pacientes com úl-

Tabela 1 – Relação “in vitro” (IC50) para inibição das enzimas COX-1 e COX-2

	IC50 para COX-1 (µM)	IC50 para COX-2 (µM)	COX-1/COX-2
Etoricoxib	116 ± 18	1,1 ± 0,1	106
Valdecoxib	26,1 ± 4,3	0,87 ± 0,11	30
Celecoxib	6,7 ± 0,9	0,87 ± 0,18	7,6
Nimesulide	4,1 ± 1,2	0,56 ± 0,12	7,3
Diclofenaco	0,15 ± 0,04	0,05 ± 0,01	3,0
Meloxicam	1,4 ± 0,4	0,70 ± 0,28	2,0
Indometacina	0,19 ± 0,02	0,44 ± 0,07	0,4
Ibuprofeno	4,8 ± 3,5	24,3 ± 9,5	0,2
Piroxicam	0,76 ± 0,05	9,0 ± 1,3	0,2

Fonte: Riendeau *et al.*<sup>19</sup>, 2001.

ceras gástricas pré-existentes ou diante de infecção pelo *Helicobacter pylori*, observa-se uma maior expressão de COX-2 nas células epiteliais gástricas, podendo modular uma resposta inflamatória da mucosa através da formação de prostaglandinas que contribuem para a cicatrização dessas lesões. De acordo com Kummer e Coelho<sup>16</sup> (2002), tais prostaglandinas, dentre elas a PGE2, agem estimulando a secreção de fluidos e cloretos pela mucosa, o que impede a invasão de bactérias na circulação sistêmica. Portanto, tratamentos com inibidores seletivos da COX-2 podem retardar a cicatrização de úlceras já formadas ou ainda reduzir a capacidade de defesa diante da presença de microorganismos invasores, apesar de provavelmente não iniciarem o dano gástrico como observado com AINEs convencionais.

#### *Sistema cardiovascular*

A COX-2 está localizada no endotélio e tem sido sugerido que ela desempenha um papel vasoprotetor e anti-aterogênico em virtude de seu maior produto, a prostaciclina, a qual é um potente inibidor da agregação plaquetária, da ativação e adesão de leucócitos e do acúmulo de colesterol nas células vasculares (Hinz e Brune<sup>13</sup>, 2002). Sendo assim, a prostaciclina desempenha uma importante função de neutralizar os efeitos cardiovasculares danosos do tromboxano-A2 (metabólito produzido pela COX-1 com propriedades vasoconstritoras e adesão plaquetária). Desse modo, o uso de inibidores seletivos para COX-2, com o bloqueio da produção de prostaciclina, permitiria que o tromboxano-A2 atuasse sem controle, ocasionando um desequilíbrio da coagulação sangüínea e da constrição vascular. Porém, esse efeito não é considerado relevante para pessoas com baixo risco de doença cardiovascular (Cheng *et al.*<sup>4</sup>, 2002).

Esse efeito sobre o sistema cardiovascular dos inibidores seletivos de COX-2 pode ser comprovado com a recente retirada pela indústria Merck de um de seus medicamentos mais vendidos: o rofecoxib (Vioxx®). Essa decisão foi baseada após interpretação de um estudo clínico de três anos de duração, denominado APPROVe, no qual os usuários do VIOXX® mostraram risco aumentado de desenvolver distúrbios cardiovasculares quando comparados aos usuários de placebo (Important<sup>14</sup>, 2004).

#### *Sistema renal*

Devido aos efeitos renais dos AINEs convencionais,

decorrentes principalmente da inibição da COX-1, o advento dos inibidores seletivos da COX-2 trouxe a possibilidade de menor índice desses efeitos colaterais. No entanto, tem-se demonstrado a presença da COX-2 constitutiva na mácula densa e nas células intersticiais da medula renal (Hinz e Brune<sup>13</sup>, 2001).

A mácula densa possui a importante função de mediar a interação entre a filtração glomerular, reabsorção proximal e regulação da liberação de renina, a qual é responsável pelos níveis de sódio e do volume líquido. Em situações de privação crônica de sódio, hiperfiltração, inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA), uso de diuréticos ou hipertensão renovascular, foi observado um aumento dos níveis de COX-2 na região da mácula densa, com conseqüente produção de prostanoídes responsáveis pela produção de renina e do feedback túbulo-glomerular (Dubois *et al.*<sup>7</sup>, 1998).

Além disso, desidratação e conseqüente hipertonidade medular promovem uma maior indução de COX-2 nas células medulares intersticiais. Os prostanoídes gerados por essa isoforma parecem manter a viabilidade das células intersticiais medulares, pois em situações experimentais de desidratação e posterior tratamento com inibidores da COX-2, houve indução da apoptose (morte celular programada). Todavia, a simples privação de água não interferiu na sua sobrevivência. Esses dados podem ter importantes implicações no entendimento da patogênese da lesão medular renal associada com AINEs, além de propor o possível papel da COX-2 como coadjuvante na preservação da função renal (Harris e Brater<sup>11</sup>, 2001; Kummer e Coelho<sup>16</sup>, 2002).

Portanto, a isoforma COX-2 também se encontra constitutivamente no rim e parece contribuir para o adequado funcionamento desse órgão. Desse modo, inibidores seletivos dessa isoforma são capazes de desenvolver efeitos colaterais no sistema renal semelhantes aos ocasionados pelos AINEs convencionais (Kummer e Coelho<sup>16</sup>, 2002).

#### *Remodelação óssea*

Gerstenfeld<sup>9</sup> (2003) verificou o efeito dos antiinflamatórios tradicionais e os antiinflamatórios seletivos para COX-2 na consolidação de fraturas em ratos. Os resultados mostraram que, durante o estudo, os níveis de COX-1 permaneceram estáveis, enquanto houve um aumento transitório de COX-2 do 3º ao 14º dia de fratura. Os animais tratados com inibidores não-seletivos

(tradicionais) e, principalmente, seletivos para COX-2, tiveram significativo retardo na consolidação das fraturas quando comparados com animais do grupo-controle, que não utilizaram AINEs, sugerindo-se uma possível ligação dessa enzima (COX-2) com o processo de consolidação e remodelação óssea.

A Figura 1 traz, em síntese, as funções fisiológicas da COX-2 e os possíveis riscos associados com o uso dos inibidores seletivos de COX-2.

Uso dos inibidores seletivos de COX-2 na Odontologia – Avaliação da relação custo/duração do tratamento

na terapêutica odontológica.

Além dos possíveis efeitos colaterais relatados, existem outros fatores que levam a questionar a real necessidade do uso desses fármacos como forma de substituição aos AINEs tradicionais na prática odontológica. Dentre eles, pode-se citar o alto custo (representando em média 2 a 3 vezes maior) para um uso por tempo tão restrito, como é realizado na odontologia. A Figura 2 traz exemplos dos preços praticados nos medicamentos referência dos AINEs mais utilizados na clínica odontológica. Os preços estão expressos em reais e foram obtidos a partir

Figura 1 - Funções fisiológicas da COX-2 e possíveis riscos associados com o uso dos inibidores seletivos de COX-2(coxibs).

SISTEMA GASTROINTESTINAL	
Funções fisiológicas da COX-2: Prostaglandinas sintetizadas pela COX-2: Efeito cicatrizante da mucosa gástrica e produção de fluidos e cloretos que impedem a penetração de bactérias para a corrente sangüínea	Possíveis riscos associados aos coxibs: Perda da atividade cicatrizante em pacientes que já apresentam úlceras e diminuição da atividade protetora contra a invasão de microorganismo para a corrente sangüínea (ex. Helicobacter pylori)
SISTEMA CARDIOVASCULAR	
Funções fisiológicas da COX-2: Prostaciclina sintetizada pela COX-2: Ação vasodilatadora e inibição da agregação plaquetária	Possíveis riscos associados aos coxibs: Perda da ação saudável da prostaciclina que neutraliza os efeitos danosos do tromboxano A2 (aumento de fatores pró-trombóticos)
SISTEMA RENAL	
Funções fisiológicas da COX-2: Manutenção da taxa de filtração glomerular (TFG) constante através do feedback tubuloglomerular Manutenção da viabilidade celular	Possíveis riscos associados aos coxibs: Alterações da TFG e indução da apoptose
REMODELAÇÃO ÓSSEA	
Funções fisiológicas da COX-2: Importante participação na consolidação de fraturas e remodelação óssea	Possíveis riscos associados aos coxibs: Retardo na consolidação de fraturas e na remodelação óssea

Figura 2 - Custo dos principais representantes dos AINEs tradicionais e dos inibidores seletivos de COX-2 utilizados na Odontologia

Princípio ativo	Apresentação comercial mais adequada para uso odontológico	Preço (reais)	Preço unitário (reais)
Diclofenaco Sódico	50mg - cx 20 comp	R\$ 18,74	R\$ 0,94
Diclofenaco Potássico	50mg - cx 10 drg	R\$ 9,28	R\$ 0,93
Nimesulida	100mg - cx 12 comp	R\$ 22,82	R\$ 1,90
Ibuprofeno	600mg - fr 30 drg	R\$ 24,54	R\$ 0,82
Celecoxib	200mg - cx 10 cap	R\$ 30,26	R\$ 3,03
Etoricoxib	120mg - cx 4 comp	R\$ 33,47	R\$ 8,37
Valdecoxib	40mg - cx 5 comp	R\$ 40,03	R\$ 8,01

Fonte: ABCFarma2, Set/2006.



da Revista ABCFarma de setembro de 2006 e se referem ao preço final ao consumidor, considerando uma alíquota de 18% de ICMS. A apresentação comercial escolhida (dosagem e número de comprimidos-comp/drágeas-drg/cápsula-cap) é a mais apropriada para o uso odontológico (ABCFarma<sup>2</sup> 2006).

Com relação a esse aspecto, é interessante ressaltar que essa nova classe de fármacos foi inicialmente idealizada para a terapêutica de doenças crônicas, como é o caso do tratamento da artrose e do reumatismo, no qual, o tempo de uso pode se prolongar por anos (Davies *et al.*<sup>5</sup>, 2000). Na terapêutica odontológica, Andrade *et al.*<sup>1</sup> (1999) preconizam o uso dessa classe de fármacos por um período máximo de 48 horas, o qual abrangeria o pico da dor (12-16 horas) e o pico da inflamação (36 horas) e, assim, não justificando uma mudança radical na conduta terapêutica.

## CONCLUSÃO

Considerando-se a metodologia de busca utilizada e os critérios adotados na seleção dos artigos para compor esta revisão, conclui-se que, devido aos relatos recentes delegando importantes funções fisiológicas à enzima ciclooxigenase-2 (COX-2) e características específicas da terapêutica odontológica, como por exemplo, o tempo restrito de utilização desses fármacos, não há evidências de benefícios maiores com a utilização dos inibidores seletivos de COX-2 em odontologia. E, ainda, sugerem-se estudos complementares para que se possam compreender os verdadeiros efeitos colaterais desses fármacos, possibilitando ao clínico uma correta avaliação da relação risco/benefício de seu emprego na terapêutica odontológica.

## REFERÊNCIAS

- 1 Andrade ED, Ranali J, Volpato MA. Uso de medicamentos na prevenção e controle da dor. In: Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. Procedimentos clínicos e uso de medicamentos nas principais situações da prática odontológica. São Paulo: Artes Médicas; 1999.
- 2 ABCFarma. Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico. 181ªed. (ano 14) São Paulo; Set/2006.
- 3 Buttgerit F, Burmester GR, Simon LS. Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 2001 Feb; 110(3A):13S-9S.
- 4 Cheng *et al.* Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A<sub>2</sub>. *Science* 2002 Apr; 296(5567):539-541.
- 5 Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of Celecoxib. *Clin Pharmacokinet* 2000 Mar; 38(3):225-242.
- 6 Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995 Aug; 75(2):125-131.
- 7 Dubois RN *et al.* Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998 Sep; 12(12):1063-1073.
- 8 Eckmann L *et al.* Role of intestinal epithelial cells in the host secretory response to infection by invasive bacteria: bacterial entry induces epithelial prostaglandin H synthase-2 expression and prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2α</sub> production. *J Clin Invest* 1997 Jul; 100(2):269-309.
- 9 Gerstenfeld LC *et al.* Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Orthop Res* 2003 Jul; 21(4):670-675.
- 10 Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004 Apr; 17(2):75-79.
- 11 Harris CJ, Brater DC. Renal effects of cyclooxygenase 2 selective inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002 Sep; 10(5):603-610.
- 12 Haas DA. An update on analgesics for the management of acute postoperative dental pain. *J Can Dent Assoc* 2002 Sep; 68(8):476-82.

- 13 Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2 – 10 years later. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Feb; 300(2):367-375.
- 14 Important information for patients taking vioxx. September 30, 2004. Merck voluntary withdraws vioxx. [acesso em...]. Disponível em [http://www.cbsnews.com/htdocs/pdf/vioxxinformation\\_for\\_patient.pdf](http://www.cbsnews.com/htdocs/pdf/vioxxinformation_for_patient.pdf).
- 15 Khan AA, Brahim JS, Rowan JS, Dionne RA. In vivo selectivity of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the oral surgery model. *Clin Pharmacol Ther* 2002 Jul; 72(1):44-49.
- 16 Kummer CL, Coelho TCRB. Antiinflamatórios não-esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos atuais. *Rev Bras Anesthesiol* 2002 Jul; 52(4):498-512.
- 17 McCarthy CJ, Crofford LJ, Greenson J, Scheiman JM. Cyclooxygenase-2 expression in gastric antral mucosa before and after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999 May; 94(5):1218-1228.
- 18 Morrison BW, Fricke J, Brown J, Yuan W, Kotey P, Mehlisch D. The optimal analgesic dose of Rofecoxib: Overview of six randomized controlled trials. *J Am Dent Assoc* 2000 Dec; 131(12):1729-1737.
- 19 Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dubi D, Ethier D *et al.* Etoricoxib (MK-0663): Preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Feb; 296(2):558-566.
- 20 Romsing J, Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 May; 48(5):525-546.
- 21 Schnitzer TJ. Cyclooxygenase-2 – Specific inhibitors: Are they safe? *Am J Med* 2001 Jan; 110(1A):46-49s.
- 22 Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971 Jun, 231(25):232-235.

Recebido em 09/04/2005

Aceito em 02/08/2005