

Ana Filipa Guedes Mateus

O Uso Clínico dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2014

Ana Filipa Guedes Mateus

O Uso Clínico dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2014

Ana Filipa Guedes Mateus

(Atestado de originalidade)

O Uso Clínico dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas”

Sumário

Esta revisão visa reconhecer a importância dos anti-inflamatórios não esteróides na atualidade. São um dos grupos de fármacos mais amplamente prescritos em todo o mundo e desperta continuamente o interesse dos investigadores desafiando-os a equilibrar benefícios e efeitos colaterais, perspetivando novos agentes mais seguros e de eficácia comparável. Com um futuro promissor no cancro coloretal, doença de Alzheimer e doença de Parkinson, muitas expectativas são depositadas neste grupo actualmente e com a solidificação de ideias e evidências já em estudo várias barreiras serão ultrapassadas.

Palavras-chave: AINES, usos dos anti-inflamatórios não esteróides, indicação clínica, reacções adversas, ciclooxigenase, mecanismo de ação.

Abstract

This review aims to recognize the importance of anti-inflammatory drugs today. As one of the groups more widely prescribed, aroused the interest of researchers challenging them to balance benefits and side effects, foreseeing new safe and effective agents. With a promising future in colorectal cancer, Alzheimer's disease and Parkinson's disease, exciting scientific advances and new directions, there are many expectations deposited in this group and with evidence already studied several barriers will be overcome.

Key-words: NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory uses, clinical indication, adverse reactions, cyclooxygenase, mechanism of action.

Agradecimentos

“Agente firme.

Se você acha que está no caminho certo,

não pare.

Agente firme.”

Aos meus pais, irmã e namorado por todo o apoio, paciência e amor que fizeram com que todas as dificuldades e contrariedades ficassem para trás.

Índice

I. Introdução.....	1
II. Desenvolvimento	2
2.1 Considerações Gerais e Perspectiva Histórica	2
2.2 Mecanismos de Ação	4
2.3 Efeitos Adversos.....	7
ii.iii.i Gastrointestinais	7
ii.iii.ii Cardiovasculares	8
ii.iii.iii Renais	10
ii.iii.iv Hepáticos.....	10
2.3 Uso clínico dos AINES em doenças inflamatórias.....	11
ii.iv.i Artrite Reumatóide	11
ii.iv.ii Gota.....	14
ii.iv.iii. Prostatite Crónica	16
2.5 Uso clínico dos AINES no tratamento da dor	17
ii.v.i Osteoartrite	17
2.6 Uso clínico dos AINES em cardiologia.....	19
2.7 Previsões futuras para o uso clínico dos AINES	21
ii.vii.i Oftalmologia.....	21
2.7.1.1 Inibição da Miose intra-operatória	22
2.7.1.2 Cataratas	22
2.7.1.3 Glaucoma.....	22
2.7.1.4 Estrabismo	22
2.7.1.5 Conjutivite Alérgica	23
2.7.1.6 Uveíte e outras doenças inflamatórias oculares	23
2.7.1.7 Pseudotumor orbital	23
2.7.1.8 Episclerite e esclerite.....	23
2.7.1.9 Pinguécula e pterígio	24
2.7.1.10 Conjuntivite viral.....	24
2.7.1.11 Inflamação ocular em pacientes de olho seco.....	24
2.7.1.12 Retinopatia diabética (DR)	24
2.7.1.13 Degeneração macular relacionada com a idade	25

2.7.1.14 Tumores oculares	25
ii.vii.ii Alzheimer.....	26
ii.vii.iii Parkinson.....	28
ii.vii.iv Cancro Coloretal.....	30
III. Conclusão	33
IV. Bibliografia	34

Índice de Figuras

Figura 1- Nove grupos químicos dos AINES , juntamente com os compostos-chave em cada classe.	4
Figura 2 - Diagrama da via para a produção de tromboxano A2 e seus efeitos em plaquetas, mostrando o local de ação da aspirina.	5
Figura 3- Mecanismo de acção dos AINES	6
Figura 4- Implicação dos graus relativos de seletividade. Graus crescentes de seletividade para COX -2 estão associados com risco cardiovascular aumentado , enquanto graus crescentes de seletividade para COX-1 estão associados com risco GI aumentada.....	8
Figura 5- Exemplo da bula do diclofenac, com advertência para os riscos cardiovasculares e GI associados aos AINES.	9
Figura 6- Exemplo da bula do Celebrex (celecoxib), com advertência para os riscos cardiovasculares e GI associados aos AINES.	9
Figura 7- Proporção de relatórios (PRs) de insuficiência hepática com inibidores selectivos da ciclo-oxigenase-2 e outros AINES no para 1 ° trimestre de 2003, segundo a fonte de dados da FDA	11
Figura 8- O protocolo de tratamento para pacientes com osteoartrite.....	18

Lista de Abreviaturas

5-LOX - 5-Lipoxigenase

AINES - Anti-Inflamatórios Não-Esteróides

APC – Gene Supressor Tumoral

AR - Artrite Reumatóide

COX - Ciclooxygenase

CPPS – Prostatite Crónica não Bacteriana/ Síndrome de Dor Pélvica Crónica

DA – Doença de Alzheimer

DAergic – Neurónios Dopaminérgicos

DMARDs - Drogas Anti-Reumáticas Modificadoras Da Doença

DP – Doença de Parkinson

DR – Retinopatia Diabética

EPS – Secreção Prostática Expressa

FAD - *Food and Drug Administration*

FAP – Polipose Adenomatosa Familiar

GI - Gastrointestinal

H2RAs - Antagonista dos Recetores da Histamina H2

IPP - Inibidor Da Bomba De Protões

LTs - Leucotrienos

mRNA – RNA mensageiros

NIH – National Institute of Health

NTFs – Emaranhados Neurofibrilhares

OA – Osteoartrite

PPAR - γ – Recetor Gama Ativado por Proliferadores de Peroxissoma

ROS – Espécies reativas de Oxigénio

SNC – Substância Negra pars Compacta

SPS – Placas senis

I. Introdução

Os anti-inflamatórios não esteróides são atualmente um dos grupos de fármacos mais amplamente prescritos e utilizados em todo o mundo. São um importante pilar no tratamento de doenças inflamatórias e são também conhecidos pelo seu poder antipirético e analgésico. São fármacos de primeira escolha no tratamento de doenças reumáticas e na inflamação em geral.

Desde a aspirina até aos mais recentes inibidores selectivos da COX-2, muitos estudos têm evidenciado os benefícios deste grupo em várias situações e comprovado a sua preciosidade como agentes terapêuticos.

O mecanismo de ação dos AINES resulta da inibição da ciclooxigenase que consequentemente resulta na inibição da síntese de prostaglandinas. AINES tradicionais também inibem o tromboxano A₂ que é em grande parte responsável pela função plaquetária. Apesar destes mecanismos resultarem em situações benéficas, os efeitos colaterais deste grupo podem ser um resultado destes mecanismos sendo a principal limitação na utilização destes os seus efeitos secundários.

Com o desenvolvimento de inibidores selectivos da COX-2, alguns dos efeitos colaterais foram substancialmente reduzidos sem que isso afetasse o benefício terapêutico.

O uso clínico dos AINES está hoje em dia bem estabelecido para doenças inflamatórias como artrite reumatóide, gota e prostatite crónica, em situações de dor como na osteoartrite e na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. Vários estudos têm evidenciado também o benefício deste grupo de fármacos no cancro colorectal, em oftalmologia, na doença de Alzheimer e na doença de Parkinson sendo estes resultados promissores no tratamento e/ou prevenção destas patologias futuramente.

O trabalho apresentado a seguir resulta de uma pesquisa bibliográfica efetuada através de motores de busca como o *Pubmed* e o *Science direct*, com o objetivo de compactar a informação relativa ao uso clínico dos anti-inflamatórios não esteróides atualmente, abordando ainda previsões futuras para novas terapêuticas. Mecanismos de ação e efeitos colaterais são também abordados de forma a melhorar a compressão entre os benefícios e os riscos deste grupo.

Nos artigos científicos encontrados durante a pesquisa havia muita informação, tendo-se selecionado vários artigos de revisão de edição recente, tendo sido selecionado apenas um artigo com data inferior a 2000.

II. Desenvolvimento

2.1 Considerações Gerais e Perspectiva Histórica

Os AINES são o grupo de fármacos mais consumidos no mundo. A sua história remonta ao uso de extratos de casca de salgueiro na pré-história e alarga-se até aos dias de hoje com incríveis avanços e novas indicações terapêuticas. Hoje em dia, o desafio passa por encontrar um equilíbrio entre os benefícios e os efeitos adversos destes fármacos e a procura por novos agentes de igual eficácia e maior segurança (Yeomans, 2011; Roger, 2001).

Já na pré-história os extratos de folhas de salgueiro eram usadas em situações músculo-esqueléticas dolorosas e pelos egípcios para dores nas articulações e para dores e inflamações associadas a feridas. A primeira descrição científica do uso da casca do salgueiro como agente anti-inflamatório aconteceu no Reino Unido em 1763 onde foi descrito o sucesso desta no tratamento de pacientes com febre, associada provavelmente com a malária, quando tomada a cada 4 horas. Mais tarde, um médico escocês realizou o primeiro ensaio clínico do uso da aspirina, usando 2g de salicina em si mesmo e posteriormente em pacientes com reumatismo e o resultado foi a regressão da inflamação das articulações. O ácido salicílico causava efeitos secundários problemáticos tendo-se procurado por um composto com melhor tolerabilidade e assim em 1897 Hoffmann conseguiu sintetizar o ácido acetilsalicílico, tendo sido demonstrados os seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. O nome comercial “Aspirina” foi registado em 1899 (Roger, 2001; Vonkeman e Laar, 2010).

Comparativamente com a aspirina, os outros AINES têm menos história mas igualmente fascinante. O ibuprofeno foi o primeiro a ser identificado em 1950 e em 1970 era já largamente prescrito para tratamento de condições músculo-esqueléticas dolorosas. Posteriormente, novas classes de AINES foram identificadas e novos agentes entraram para o mercado (Roger, 2001). Em 1991, investigadores descobriram uma

segunda isoforma da ciclooxigenase, a ciclooxigenase-2 (COX-2). Assim, em 1998, o celecoxib (inibidor selectivo da COX-2) foi aprovado pela Food and Drug Administration para utilização em osteoartrite e artrite reumatóide e posteriormente para uso em situações de dor. O sucesso desta nova classe de AINES surgiu quando foi provado serem igualmente eficazes aos AINES tradicionais (Pascucci, 2002).

A estes agentes terapêuticos esteve, no entanto, sempre associada uma história de toxicidade grave e efeitos adversos (Roger, 2001). Com o desenvolvimento dos inibidores específicos da COX-2, estas reacções adversas foram reduzidas sem que se afectasse o benefício terapêutico. Contudo impera a necessidade de uma monitorização cuidadosa dos pacientes tratados em AINES tanto clássicos como inibidores selectivos da COX-2 (Pascucci, 2002).

Uma terceira isoforma, COX-3, foi já identificada mas permanece ainda pouco caracterizada (Kim *et al.*, 2010).

Na Europa, o índice de prescrição de AINES é bastante variável, no Reino Unido por exemplo, são prescritos em menor quantidade do que na Itália e enquanto o diclofenac é o AINES mais comumente prescrito na República da Irlanda, Itália e Espanha, o ibuprofeno é o mais prescrito na Escócia, Irlanda do Norte e Inglaterra (Roger, 2001).

Apesar de os AINES serem medicamentos muito antigos, novas formulações estão continuamente a chegar ao mercado, assim como novas indicações.

Os AINES podem ser divididos em salicilatos, como a aspirina, em ácidos arilalcanoicos, como o diclofenac, indometacina, sulindac, em profenos, como o ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, em ácidos fenâmicos, como o ácido mefenâmico, em derivado de pirazolidina como a fenilbutazona, em oxicams, como o piroxicam, meloxicam, em sulfonanilides, como a nimesulida entre outros. OS AINES são um grupo estruturalmente diferente e com diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, no entanto, todos partem do mesmo modo de acção e partilham muitas propriedades (Vonkeman e Laar, 2010).

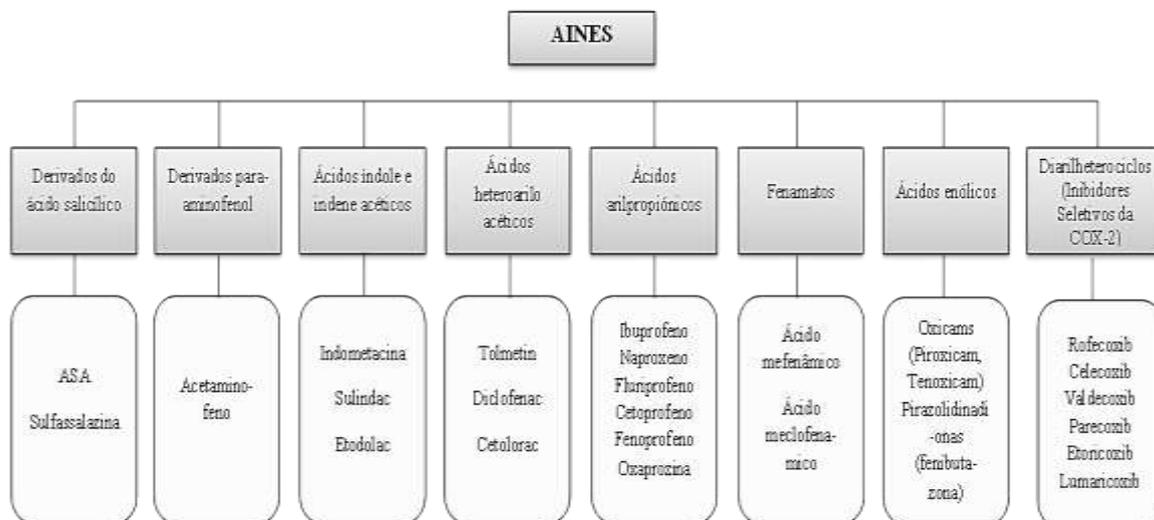


Figura 1- Nove grupos químicos dos AINES , juntamente com os compostos-chave em cada classe (Fonte: Antman *et al.*,2007).

2.2 Mecanismos de Ação

O efeito antinociceptivo, ou seja, o efeito que anula ou reduz a percepção e transmissão de estímulos que causam dor dos AINES deve-se à sua propriedade de inibir as ciclooxigenases envolvidas na formação de prostaglandinas. As prostaglandinas são mediadores hiperalgésicos potentes que modulam vários locais ao longo da via nociceptiva e melhoram tanto a transdução como a transmissão da informação nociceptiva. A inibição da formação de prostaglandinas em locais centrais e periféricos por AINES leva à regularização do patamar de aumento da dor associada com inflamação (Burian e Geisslinger, 2005).

Apesar da larga utilização de AINES em todo o mundo, durante muito tempo o mecanismo de ação deste grupo de fármacos era desconhecido. Em 1970, investigações demonstraram pela primeira vez uma associação entre a produção de prostaglandinas e a ação de fármacos como a aspirina. Um ano mais tarde, foi descoberto que os AINES inibem a síntese de prostaglandinas e que este é o mecanismo base da sua ação. Só em 1980 foi descoberto que a COX tem pelo menos duas isoformas, COX-1 (isoforma constitutiva) e COX-2 (isoforma indutível), e que os AINES clássicos são inibidores não seletivos de ambas (Burian e Geisslinger, 2005). A COX-1 é expressa na maioria das células e grandes quantidades são produzidas por células endoteliais, plaquetas e células tubulares do rim. A COX-2 é instigada por estímulos pró-inflamatórios como

citoquinas, fatores de crescimento, agentes promotores de tumores, entre outros (Fiorucci *et al.*, 2001).

Vários mecanismos têm sido propostos para o modo de atuação dos AINES contudo, a inibição das prostaglandinas parece ser uma propriedade de todos eles. Avaliações concentram a principal ação dos AINES na inibição de ciclooxigenases e consequentemente a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas (Vonkeman e Laar, 2010; Fiorucci *et al.*, 2001; Burian e Geisslinger, 2005).

A inibição causada pela aspirina deve-se à acetilação irreversível da COX, por outro lado outros AINES produzem um efeito reversível ou irreversível na inibição da COX, competindo com o substrato (ácido araquidônico) para o local ativo da enzima (Vonkeman e Laar, 2010; Botting, 2006).

Existe um mecanismo de ação da aspirina e de alguns AINES clássicos eficaz que envolve a função do tromboxano na agregação das plaquetas. A inibição de tromboxano modera a agregação de plaquetas reduzindo o risco para o enfarte de miocárdio ou acidente vascular cerebral (Vonkeman e Laar, 2010; Yeomans, 2012).

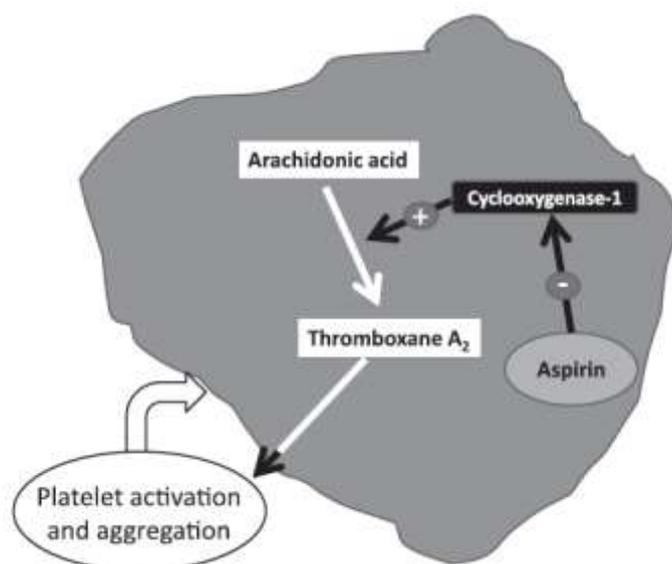


Figura 2 - Diagrama da via para a produção de tromboxano A₂ e seus efeitos em plaquetas, mostrando o local de ação da aspirina (Fonte: Yeomans, 2011).

Os AINES “clássicos” são também denominados de “não seletivos” pois inibem ambas as isoformas da COX (Burian e Geisslinger, 2005).

Por outro lado os AINES seletivos da COX-2 que, como o nome indica, são altamente seletivos da COX-2, são tidos como AINES igualmente eficazes mas mais seguros (Fiorucci *et al.*, 2001)

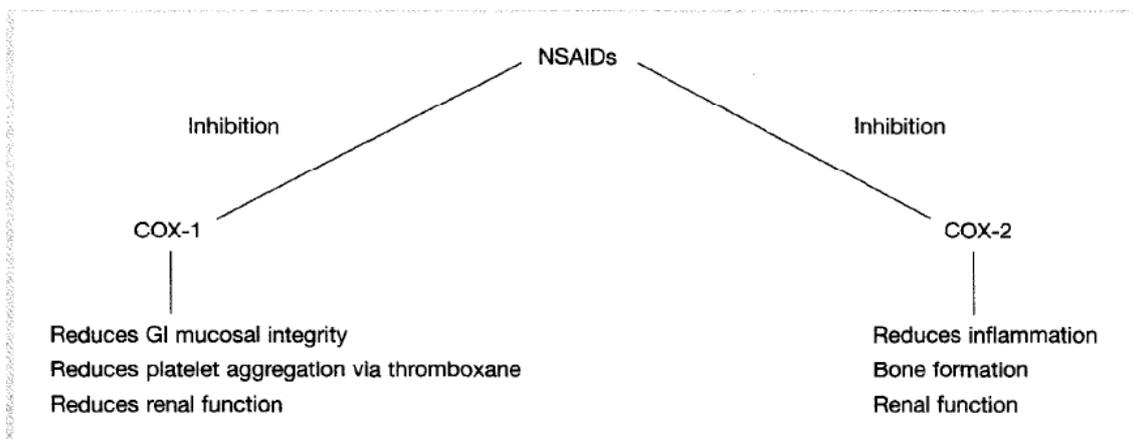


Figura 3- Mecanismo de ação dos AINES (Fonte: Green, 2001).

Como consequência dos efeitos colaterais recentemente associados aos AINES inibidores da COX-2, têm surgido estudos que visam o desenvolvimento de AINES mais seguros sendo para isto necessário desvendar e aprofundar os mecanismos que levam ao surgimento dos efeitos indesejáveis (Fiorucci *et al.*, 2001).

O ácido araquidônico pode ser convertido também em leucotrienos (LTs) por ação da 5-lipoxigenase. Enquanto LTC 4, LDT 4 e LTE 4 são potentes broncoconstritores, o LTB 4 é quimiotático para os leucócitos desempenhando um papel relevante no desenvolvimento de úlceras gastrointestinais contribuindo assim para o processo inflamatório. Posto isto, o desenvolvimento de um composto que inibisse simultaneamente a COX e a 5-LOX poderia ser promissor tanto em aumento de eficácia anti-inflamatória como na redução de efeitos colaterais a nível gastrointestinal (Fiorucci *et al.*, 2001).

Outros estudos têm avaliado AINES contendo óxido nítrico. O óxido nítrico tem um efeito protetor sobre a mucosa gástrica e diminui ainda a aderência de neutrófilos devendo por isso proteger contra os efeitos negativos a nível gastrointestinal (Green, 2001).

2.3 Efeitos Adversos

O AINES são o grupo de fármacos mais bem sucedidos e mais prescrito em todo o mundo com eficácia demonstrada para o alívio da dor, febre e inflamação e gestão a curto e longo prazo de situações como osteoartrite, artrite reumatóide e dor músculo-esquelética. O seu uso é mais comum entre os idosos onde se estima que 70% das pessoas com idade superior a 65 anos nos Estados Unidos usam AINES pelo menos uma vez por semana (Scheiman e Hindley, 2010; Vonkeman e Laar, 2010).

Apesar de todos estes benefícios, aos AINES estão também associados vários efeitos adversos como complicações gastrointestinais, eventos cardiovasculares graves, insuficiência renal e hepática (Scheiman e Hindley, 2010; Vonkeman e Laar, 2010; Matienzo *et al.*, 2006; Durrance, 2003).

Como forma de evitar estes efeitos colaterais têm sido desenvolvidos inúmeros estudos com o intuito de desenvolver métodos de redução destes efeitos sem com isso interferir com a eficácia. Limitações de dosagem e duração de tratamento conciliados com análises de risco individuais e monitorização de pacientes de risco têm sido propostos (Vonkeman e Laar, 2010; Durrance, 2003; Scheiman e Hindley, 2010).

ii.iii.i Gastrointestinais

A toxicidade gastrointestinal é o mais comum dos efeitos colaterais associados aos AINES podendo ocorrer 3 situações diferentes com gravidade e grau de incidência também diferente. Em primeiro lugar o aparecimento de sintomas como azia, dispepsia, náuseas, dor abdominal que ocorrem em 15 a 40% dos utilizadores de AINES, outro tipo de situação é o aparecimento de lesões superficiais na mucosa gastrointestinal tais como úlceras e erosões que assintomáticas podem atingir em 5 a 20% dos utilizadores e por último e com maior gravidade, o aparecimento de úlceras com complicações potencialmente fatais, como perfurações, úlceras sintomáticas e sangramento e podem ocorrer em 1 a 2% dos usuários e neste caso há uma taxa de mortalidade associada de 10 a 15% (Vonkeman e Laar, 2010).

Estudos demonstraram que esta toxicidade é mais elevada com o uso de AINES tradicionais e menor quando utilizados AINES selectivos da COX-2. Outro procedimento para evitar estes efeitos colaterais é a associação de inibidores da bomba

de prótons (IPP) e antagonistas dos receptores da histamina H2 (H2RAs) que ajudam na manutenção do pH intragástrico, menor acidez leva a um risco reduzido de desenvolver úlceras gastrointestinais. Análogos de prostaglandina, como o misoprostol, têm sido também estudados e provaram diminuir o risco de desenvolver úlceras e complicações graves (Vonkeman e Laar, 2010; Scheiman e Hindley, 2010).

É importante distinguir prevenção primária e prevenção secundária de úlceras associadas ao uso de AINES. A prevenção primária diz respeito à prevenção de úlceras em todos os pacientes que iniciam o tratamento com AINES ou naqueles que já em tratamento com AINES não desenvolveram úlceras anteriormente. A prevenção secundária refere-se à prevenção de úlceras recorrentes em pacientes com historial de úlceras associadas aos AINES e que necessitam de terapia continuada com AINES, sendo estes pacientes de maior risco. Os estudos realizados têm sido dirigidos para a prevenção secundária (Vonkeman e Laar, 2010).

ii.iii.ii Cardiovasculares

A descoberta dos inibidores seletivos da COX-2 trouxe um novo alento para a segurança dos AINES, no entanto, mais recentemente foi verificado um aumento do risco de eventos cardiovasculares associado ao seu uso. Este risco foi também verificado com uso alguns AINES tradicionais (Scheiman e Hindley, 2010; Olsen *et al.*, 2014; Varga *et al.*, 2013).

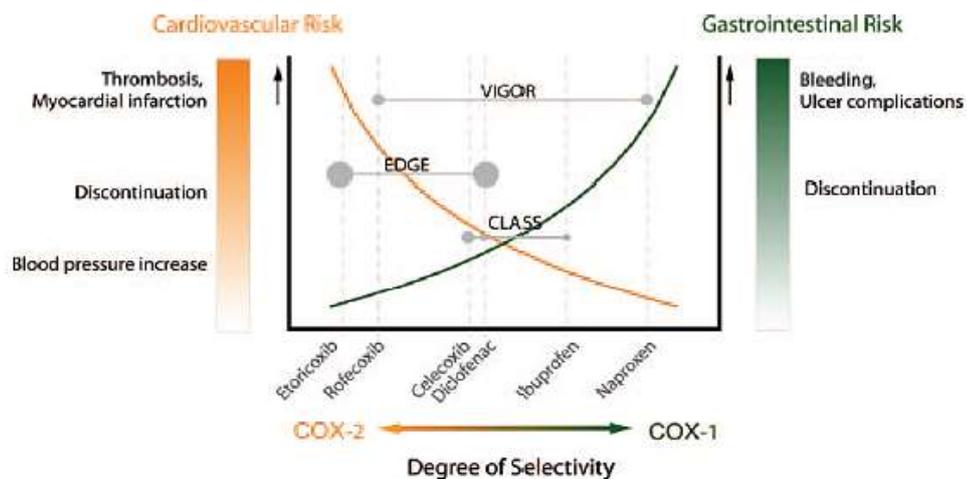


Figura 4- Implicação dos graus relativos de seletividade. Graus crescentes de seletividade para COX -2 estão associados com risco cardiovascular aumentado , enquanto graus crescentes de seletividade para COX-1 estão associados com risco GI aumentada (Fonte: Antman *et al.*, 2007).

Assim sendo a FDA, concluiu após vários estudos e evidências que o aumento dos riscos cardiovasculares pode ser um efeito adverso grave comum a toda a classe. A FDA solicitou a inclusão de um aviso destacado na bula de todos os AINES para o potencial risco aumentado de eventos cardiovasculares e o mesmo para o risco de hemorragia gastrointestinal potencialmente fatal. Na bula está também incluída como contra-indicação o risco em pacientes no pós-operatório imediato de cirurgia de revascularização do miocárdio (Vonkeman e Laar, 2010). O uso de AINES está assim associado a desenvolvimento de eventos cardiovasculares graves como enfarte do miocárdio, eventos trombóticos, acidentes vasculares cerebrais e desenvolvimento de hipertensão. Visto que os idosos são mais propensos a usar AINES e que são também eles o grupo com maior incidência de hipertensão, são mais suscetíveis requerendo maior cuidado e atenção. (Scheiman e Hindley, 2010; Khatchadouria *et al.*, 2014).

<p>Risco Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none">Os AINES podem causar um aumento do risco de eventos cardiovasculares trombóticos graves, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, que pode ser fatal. Este risco pode aumentar com o tempo de uso. Pacientes com doenças cardiovasculares ou com fatores de risco para doença cardiovascular podem estar em maior risco. (Ver AVISOS)Voltaren® está contra-indicado para o tratamento da dor peri-operatória no cenário da cirurgia de revascularização do miocárdio (CAGB). (Ver AVISOS) <p>Risco Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none">AINES causam um risco aumentado de eventos adversos gastrointestinais graves, incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago e dos intestinos, o que pode ser fatal. Estes acontecimentos podem ocorrer em qualquer altura durante a sua utilização e sem sintomas de aviso. Os pacientes idosos estão em maior risco de eventos gastrointestinais graves. (Ver AVISOS)
--

Figura 5- Exemplo da bula do diclofenac, com advertência para os riscos cardiovasculares e GI associados aos AINES (Fonte: Antman *et al.*, 2007).

<p>Risco Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none">Celebrex pode causar um aumento do risco de eventos cardiovasculares trombóticos graves, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, que pode ser fatal. Todos os AINES podem ter um risco similar. Este risco pode aumentar com a duração de utilização. Pacientes com doenças cardiovasculares ou fatores de risco para doença cardiovascular podem estar em maior risco. (Ver AVISOS)Celebrex® está contra-indicado para o tratamento da dor peri-operatória no cenário da cirurgia de revascularização do miocárdio (CAGB). (Ver AVISOS) <p>Risco Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none">AINES, incluindo o CELEBREX, causam um risco aumentado de eventos adversos gastrointestinais graves, incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago e dos intestinos, o que pode ser fatal. Estes acontecimentos podem ocorrer em qualquer altura durante a sua utilização e sem sintomas de aviso. Os pacientes idosos estão em maior risco de eventos gastrointestinais graves. (Ver AVISOS)
--

Figura 6- Exemplo da bula do Celebrex (celecoxib), com advertência para os riscos cardiovasculares e GI associados aos AINES (Fonte: Antman *et al.*, 2007).

Por outro lado, o uso concomitante de baixas doses de aspirina para prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares pode negar o efeito gastroprotetor dos AINES inibidores seletivos da COX-2. E ainda, o efeito benéfico da aspirina pode ser anulado pelo uso concomitante de AINES clássicos (Vonkeman e Laar, 2010).

ii.iii.iii Renais

Outro dos efeitos colaterais dos AINES é a insuficiência renal, podendo esta ocorrer com qualquer AINE selectivo da COX-2 ou não selectivo. A inibição da síntese das prostaglandinas pode causar isquemia renal reversível, uma diminuição na pressão hidráulica glomerular e da taxa de filtração glomerular e insuficiência renal aguda. Hospitalização por insuficiência renal aguda foi associada com o início do uso de AINES. A recuperação ocorre espontaneamente depois de semanas a meses após terminada a terapia e o uso posterior de AINES deve ser evitado pois poderá ocorrer uma reincidência (Vonkeman e Laar, 2010).

ii.iii.iv Hepáticos

Efeitos adversos hepáticos associados com o uso de AINES são raros, no entanto, poderão tornar-se mais frequentes e graves com utilização a longo prazo. Várias perturbações hepáticas têm sido descritas com o uso de todos os AINES sendo na maioria dos casos leves e assintomáticas verificando-se a sua regressão após interrupção do tratamento. No entanto, lesões hepáticas são uma das principais causas da retirada de medicamentos do mercado, sendo o bromfenac exemplo disso e mais recentemente, também a nimesulida foi retirada em vários países. O sulindac é o AINE que tem demonstrado risco mais elevado para desenvolvimento de lesões hepáticas (Matienzo *et al.*, 2006).

Assim, os médicos deverão ter em conta os riscos individuais de cada paciente antes de prescreverem AINES considerando sempre a menor dose eficaz durante o menor tempo possível (Vonkeman e Laar, 2010).

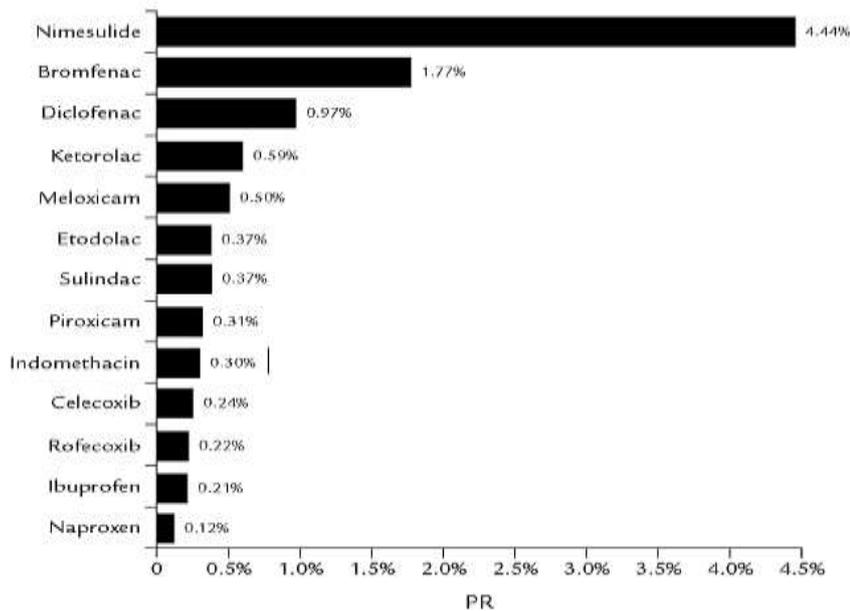


Figura 7- Proporção de relatórios (PRs) de insuficiência hepática com inibidores selectivos da ciclo-oxigenase-2 e outros AINES no para 1º trimestre de 2003, segundo a fonte de dados da FDA (Retirado de Matienzo *et al.*,2006)

2.3 Uso clínico dos AINES em doenças inflamatórias

ii.iv.i Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide é uma doença crónica, auto-imune de etiologia desconhecida, caracterizada pela inflamação das articulações. É uma doença progressiva que leva à degradação articular, deformação e incapacidade. É nos Estados Unidos o mais comum problema de incapacidade, afetando um em cada seis americanos. (Lee e Kavanaugh, 2003).

O curso clínico da doença pode variar, a doença pode durar apenas alguns meses o que acontece de forma rara. Em cerca de 20% dos casos, os pacientes sofrem longos períodos de remissão entre alargamentos da doença no entanto, na maioria dos casos, a artrite reumatóide é uma doença progressiva que conduz a danos nas articulações e incapacidade significativa. A maioria dos casos surgem em paciente de meia-idade mas pacientes com vinte e trinta anos são também comuns. A doença é numa fase inicial agressiva sendo vital uma intervenção rápida com o intuito de retardar a progressão da doença (Lee e Kavanaugh, 2003).

Apesar da remissão espontânea pode ocorrer muitas vezes progressão para um estado crônico associado a uma incapacidade funcional significativa (Lee e Kavanaugh, 2003).

Embora haja um maior entendimento da doença e vários avanços na biotecnologia a maioria das terapias passa por suprimir os sinais, sintomas e progressão da doença. Atualmente, existem quatro modalidades terapêuticas gerais para o tratamento da artrite reumatóide: (1) anti-inflamatórios não esteróides/inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), (2) glucocorticóides, (3) drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (DMARDs) e (4) agentes biológicos (Lee e Kavanaugh, 2003).

A artrite reumatóide foi vista como uma doença benigna, que era autolimitada na maioria dos pacientes, sendo estes geridos de acordo com uma “pirâmide terapêutica” tradicional, começando com medidas não farmacológicas e AINES. Uma terapia mais agressiva com DMARDs era reservada para aqueles que demonstravam a doença persistente. Por outro lado, vários dos agentes terapêuticos mais seguros e eficazes actualmente existentes só se tornaram disponíveis recentemente (Lee e Kavanaugh, 2003).

Os anti-inflamatórios não-esteróides têm sido largamente utilizados no tratamento da AR devido ao seu rápido efeito analgésico e propriedades anti-inflamatórias. Apesar de lhes terem sido associados vários efeitos colaterais ainda permanecem como uma das classes mais prescritas em todo o mundo. São atualmente usados mais como um adjuvante e não como único tratamento para a AR. Ao contrário dos DMARDs e agentes biológicos, os AINES não parecem alterar o curso da doença, eles aliviam os sintomas de dor e inflamação. Em situações de doença progressiva esta melhoria de sintomas pode representar um perigo por serem confundidos com regressão da doença (Lee e Kavanaugh, 2003; Kuritzky e Weaver, 2003).

Os AINES tradicionais, que inibem ambas as isoformas (COX-1 e COX-2) de forma não específica da enzima ciclooxigenase (COX) são eficazes no tratamento da dor da artrite reumatóide, no entanto a estes agentes está-lhes associado um risco aumentado de efeitos colaterais (Lee e Kavanaugh, 2003). Face a isto foram desenvolvidos estudos que demonstraram que os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios são mediados principalmente através da inibição da COX-2. Quando comparados com os AINES tradicionais, estes têm demonstrado ter uma eficácia comparável e um perfil de segurança melhor. Efeitos adversos gastrointestinais associados aos AINES parecem

correlacionar-se estreitamente com a inibição da COX-1 daí uma das maiores vantagens potenciais para a COX-2 ser a menor incidência destes efeitos colaterais (Lee e Kavanaugh, 2003).

Os inibidores seletivos de COX-2 oferecem claramente um melhor perfil de efeitos colaterais a nível gastrointestinal quando comparados com os AINES tradicionais. Sendo a eficácia aproximadamente comparável a segurança é um fator de distinção entre ambos (Hochber, 2002).

Os coxibes, celecoxib, rofecoxib e valdecoxib, representam uma alternativa útil aos AINES clássicos apresentando, tal como demonstram estudos, menores efeitos adversos e melhor tolerabilidade GI em relação ao naproxeno (Kuritzky e Weaver, 2003).

Dado que a função das plaquetas depende unicamente da função da COX-1, uma diferença significativa entre os AINES tradicionais e os inibidores seletivos da COX-2 é a falta de inibição das plaquetas. Assim sendo, os inibidores da COX-2 podem ser utilizados em situações em que o sangramento pode ser uma preocupação. No entanto, foi levantada a hipótese de que inibidores da COX-2 podem aumentar a taxa de eventos trombóticos e cardiovasculares. Alguns estudos demonstraram que pacientes que receberam inibidores da COX-2 apresentaram uma maior taxa de infarte do miocárdio em comparação com pacientes tratados com AINES tradicionais. No entanto, o grau de risco trombótico e cardiovascular com inibidores COX-2 continua por resolver (Lee e Kavanaugh, 2003).

Por fim, tanto a COX-1 como a COX-2 são enzimas constitutivamente expressas em rins. Como tal, tanto os AINES tradicionais como os inibidores da COX-2 têm sido associados a insuficiência renal. No entanto, a incidência de complicações renais permanece baixa e na maioria dos casos os efeitos são reversíveis. Contudo, estes agentes devem ser usados com precaução em doentes com insuficiência renal subjacente e/ou função cardiovascular comprometida (Lee e Kavanaugh, 2003).

ii.iv.ii Gota

A gota é uma artrite inflamatória que é desencadeada pela cristalização de ácido úrico nas articulações. É caracterizada por dor intensa e severa afetando a qualidade de vida dos doentes. A gota é geralmente dividida em três fases: gota aguda, gota intercrítica e gota crônica.

Na gota aguda os episódios são caracterizados por dor intensa que atinge um máximo dentro de 6 a 72 horas após o início, tendendo a diminuir ao longo de 3 a 10 dias. A gota intercrítica corresponde a um período assintomático entre os ataques agudos de inflamação gotosa. É uma fase clinicamente silenciosa no entanto a doença pode progredir. Inicialmente, as crises de gota aguda são frequentes e os períodos intercríticos são de longa duração e com a progressão da doença verifica-se um aumento da frequência de crises agudas e um encurtamento da duração dos períodos intercríticos. Por último a gota crônica é caracterizada pela artrite destrutiva crônica, muitas vezes com alterações secundárias degenerativas, erosões ósseas.

O tratamento da gota é dividido em terapia para os ataques agudos e terapia crônica para a profilaxia destes episódios.

As opções terapêuticas para tratamento da gota aguda incluem: anti-inflamatórios não esteróides (AINES), colchicina, glucocorticóides, esteróides intra-articulares e inibidores IL-1. Medidas não farmacológicas como aplicação de gelo na articulação afetada e descanso dessa zona pode também fornecer analgesia.

Na ausência de contra-indicações, AINES e colchicina são agentes de primeira linha no tratamento sistêmico das crises agudas.

A maioria das exacerbações agudas da gota tendem a ser tratadas com AINES recomendando-se que o tratamento seja iniciado imediatamente no momento do início dos sintomas e seja feito durante um período de 7 a 10 dias. É aceite também que os AINES possam ser administrados por via intravenosa. AINES como indometacina e naproxeno estão aprovados para o tratamento das crises agudas de gota no entanto, nenhum está aprovado para a profilaxia da gota. Tanto os AINES tradicionais como os inibidores específicos da COX-2 têm-se mostrado eficazes no tratamento das crises agudas.

Estudos comparativos entre o naproxeno e a prednisolona não demonstraram diferenças significativas para efeitos adversos como: dor gástrica ou abdominal, tonturas, dispneia ou palpitações, entre outros. Outros estudos que incluíram etoricoxib e indometacina, naproxeno e etodolac, não revelaram diferenças estatísticas entre qualquer um deles.

Nos primeiros dias são prescritas doses mais elevadas de anti-inflamatórios, com redução desta aquando da melhoria dos sintomas (Smith *et al.*, 2011).

ii.iv.iii. Prostatite Crónica

A homens com prostatite crónica não bacteriana ou síndrome de dor pélvica crónica são comumente prescritos anti-inflamatórios (Hochreither, 2003).

Em 1995, foi proposto um novo sistema de classificação para a prostatite crónica cuja categoria NIH (National Institutes of Health) III é relativa à prostatite crónica não bacteriana/síndrome de dor pélvica crónica (CPPS) de onde se distinguem a CPPS inflamatória (IIIA) e CPPS não-inflamatória (IIIB). Na categoria IIIA, leucócitos podem ser encontrados na secreção prostática expressa (EPS) na urina após massagem prostática e no sémen, enquanto na categoria IIIB não são encontrados leucócitos. Pela primeira vez, a avaliação de leucócitos no sémen foi integrado na avaliação de diagnóstico como um marcador de inflamação (Hochreither, 2003; Zhar *et al.*, 2009).

Os AINES são frequentemente recomendados para o tratamento de CPPS dadas as suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. Doses terapêuticas destes agentes reduzem o teor de prostaglandinas no sémen humano e urina e a sua utilização faz sentido uma vez que a dor e a inflamação são tradicionalmente associados a esta patologia (Hochreither, 2003).

Estudos avaliaram o uso de celecoxib em doentes com síndrome de dor pélvica crónica difícil na categoria IIIA. Os resultados mostraram que este AINE oferece uma melhoria sintomática significativa limitada à duração da terapia, sem efeito sustentado a longo prazo (Zhar *et al.*, 2009).

Não existem terapias convencionais certificadas para o tratamento de CPPS. Normalmente as terapias passam por antibióticos, α -bloqueadores, fitoterápicos e outros agentes de saúde. Contudo, a maioria dos pacientes têm sintomas refratários apesar dos diferentes tratamentos abordados (Zhar *et al.*, 2009).

Está-se ainda no começo no que diz respeito ao estudo de mecanismos moleculares e efeitos clínicos de COX-2 e COXIB's em urologia, incluindo os seus efeitos sobre a prostatite, hiperplasia prostática benigna, cólica renal e neoplasias urológicas. Esta classe apresenta enorme potencial mas a pesquisa e uso clínico deve ser realizado com cautela porque riscos consideráveis podem ser encontrados com o uso a longo prazo (Pruthi *et al.*, 2006).

2.5 Uso clínico dos AINES no tratamento da dor

ii.v.i Osteoartrite

A osteoartrite é tida como a doença articular crónica mais prevalente e é a principal causa de dor e incapacidade física em pessoas idosas (Juni et al., 2006). A incidência de osteoartrite tem vindo a aumentar como consequência do envelhecimento da população e da obesidade. A dor e a perda de funções são as principais características que levam ao tratamento não farmacológico, farmacológico e cirúrgico. É reconhecido pelos médicos que o diagnóstico da doença é na maioria dos casos feito tardiamente e baseia-se em aspetos clínicos e radiológicos. Quase metade dos pacientes com características radiológicas de osteoartrite não tem sintomas e vice-versa. O joelho, a anca e a mão são as zonas mais afetadas pela doença que se torna mais comum com a idade e mais predominantemente em mulheres com mais de 50 anos do que em homens (Juni et al., 2006; Bijlsma et al., 2011).

Dadas as características da doença o tratamento deve portanto concentrar-se na redução da dor e rigidez e na manutenção e melhoria das capacidades funcionais. Para além disso, a prevenção da progressão das lesões articulares e melhoria da qualidade de vida dos doentes são os objetivos a longo prazo (Bijlsma et al., 2011).

Em alguns pacientes o tratamento não farmacológico, farmacológico e cirúrgico são combinados, de acordo com as suas necessidades individuais e factores de risco. Foram publicadas diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da osteoartrite (Bijlsma et al., 2011).

Relativamente ao tratamento farmacológico este baseia-se na modificação dos sintomas e não na modificação da doença, ou seja, com a farmacoterapia e estilo de vida adequados é possível reduzir ou eliminar os sintomas não implicando isso que a doença não possa progredir (Kuritzky e Weaver, 2003).

Sendo o principal objetivo do tratamento o controle da dor e a melhoria da incapacidade funcional os analgésicos são um componente essencial no tratamento sintomático da OA. O paracetamol é a opção mais utilizada em muitos pacientes, dada a sua eficácia razoável, bom histórico de segurança e baixo custo. Este é o fármaco analgésico oral a tentar em primeiro lugar e se bem sucedido, a manter a longo prazo (Bannwarth, 2006).

No entanto, muitos pacientes não vão responder a este tratamento sendo o próximo passo a inclusão de AINES tradicionais ou inibidores específicos da COX-2. Os inibidores específicos da COX-2 representam a nova geração de AINES destinados a proporcionar o alívio da dor semelhante aos AINES tradicionais mas com reduzidos efeitos colaterais a nível GI. Vários estudos comprovam que esta nova geração é tão eficaz quanto os AINES tradicionais.

Foram realizados estudos de comparação de rofecoxib e celecoxib com diclofenac e naproxeno provando tanto o rofecoxib e celecoxib ser tão eficazes como os AINES tradicionais (Kuritzky e Weaver, 2003; Hochberg, 2002).

No entanto, apesar desta vantagem a nível de efeitos adversos os coxibes não podem ser vistos como substitutos dos AINES clássicos nem como medicamentos de primeira linha para o alívio da dor na OA. Estes devem ser evitados em pacientes com risco de doença cardiovascular e também em pacientes com função renal reduzida (Juni et al., 2006).

Há evidências razoáveis para apoiar o uso de AINES na osteoartrite pois apesar de o seu uso para o tratamento da dor na anca ser questionável devido à profundidade dessa zona, os AINES para aplicação tópica são adequados como adjuvante da analgesia em pacientes com osteoartrite da mão ou do joelho (Bannwarth, 2006).

A administração sistémica de AINES clássicos deve ser também considerada em pacientes que não respondam aos outros tratamentos, poderão ser administrados sozinhos ou em combinação com um agente protetor gástrico (Bannwarth, 2006).



Figura 8- O protocolo de tratamento para pacientes com osteoartrite (Fonte: Juni *et al.*, 2006).

2.6 Uso clínico dos AINES em cardiologia

Vários estudos evidenciam o uso da aspirina eficaz na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares. Na prevenção primária, a aspirina deve ser prescrita por médicos com base em avaliações clínicas individuais que analisam os benefícios absolutos na redução do risco de um enfarte de miocárdio contra os riscos absolutos da aspirina. Na prevenção secundária, a aspirina deve ser usada em pacientes que anteriormente sobreviveram a um evento vascular oclusivo e ainda durante o enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral agudo oclusivo (Hennekens e Dalen, 2013).

O mecanismo mais notável através do qual a aspirina previne estes acidentes é por inibição irreversível da isoenzima ciclooxigenase-1 (COX-1), isto conduz à inibição da produção de tromboxano A₂, um promotor potente de agregação, aumentando desta forma a inibição de plaquetas. Novas investigações propõem outros prováveis mecanismos que conferem efeitos benéficos adicionais à aspirina através da formação de óxido nítrico. Este inibe a agregação plaquetária, a adesão de neutrófilos a células endoteliais e a expressão de moléculas inflamatórias. Em altas concentrações inibe a proliferação de células musculares lisas. De forma mais específica, o óxido nítrico é libertado no endotélio vascular desempenhando um papel fundamental na manutenção da homeostase vascular (Kurth, 2003; Hennekens e Dalen, 2013).

Estudos realizados em pacientes com elevado risco para doenças cardiovasculares, incluindo enfarte agudo de miocárdio, acidente vascular cerebral ou ataque isquémico transitório e ainda em doentes com angina instável, doença coronária crónica estável e doença arterial periférica, bem como em pacientes com cirurgias de revascularização miocárdica ou intervenção coronária percutânea, demonstraram uma redução de 22% no risco de sofrer novos eventos cardiovasculares associada ao uso de aspirina (Patrono, 2001; Hennekens e Dalen, 2013).

No que diz respeito ao uso de aspirina em ataques enfartes agudos do miocárdio, estudos demonstraram que foram evitadas 23 mortes, sem aumento da hemorragia cerebral, quando administrada aspirina dentro de 24 horas a partir do início dos sintomas de enfarte. Assim, em doentes que sofrem enfarte agudo de miocárdio a

aspirina deve ser imediatamente administrada e de forma contínua a longo prazo (Patrono, 2001; Hennekens e Dalen, 2013).

De igual modo, no que diz respeito a AVC agudo oclusivo, também uma redução (11%) nos eventos ocorridos após administração de aspirina foi verificada. Por cada 100 pacientes com AVC agudo oclusivo, 9 eventos vasculares foram evitados. Desta forma, a aspirina deve ser administrada imediatamente e de forma contínua a longo prazo também nestas situações (Hennekens e Dalen, 2013).

O papel da aspirina na prevenção primária tem sido também investigada mas, e como a aspirina pode causar sangramento gastrointestinal, o uso dela nesta situação deve ser apenas recomendada em indivíduos cujos benefícios superem os riscos absolutos, ou seja, para indivíduos com elevado risco de doença cardiovascular (Lugo *et al.*, 2014).

Estudos alçaram a hipótese de que uma dose de pelo menos 162,5 mg de aspirina por dia seria necessário para observar benefícios na prevenção primária de acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio (Hennekens e Dalen, 2013).

Por todas estas evidências torna-se cada vez mais claro que o uso mais disseminado e habitual da aspirina poderá evitar a morbidade e a mortalidade prematura (Hennekens e Dalen, 2013). Na prevenção primária deve-se avaliar criteriosamente e de maneira individualizada o potencial benefício proveniente da utilização preventiva da aspirina.

2.7 Previsões futuras para o uso clínico dos AINES

ii.vii.i Oftalmologia

Os anti-inflamatórios não esteróides são cada vez mais utilizados em oftalmologia tendo-se mostrado úteis para melhorar a midríase, na redução da inflamação pós-operatória, para prevenir e tratar o edema macular cistóide associados com a cirurgia de cataratas, podem ainda ser usados para diminuir a dor e a fotofobia após cirurgia refrativa e ainda no alívio do prurido associado a conjutivite alérgica.

Estudos sugerem ainda que os AINES podem ser benéficos na retinopatia diabética, na degeneração macular relacionada com a idade e em tumores oculares.

A ciclooxigenase (COX), um importante grupo de enzimas activas no processo inflamatório, catalisa a biossíntese de eicosanóides a partir de ácido araquidónico para produzir prostaglandinas (PGs) e tromboxanos. Os AINEs são inibidores potentes de enzimas COX, e, assim, da síntese de prostaglandinas. Dentro das PGs oculares causam vasodilatação, rompimento da barreira hemato-ocular, e migração de leucócitos. Como consequência, a sua inibição por inibidores da ciclooxigenase podem ter efeitos terapêuticos.

Têm surgido muitas evidências que sugerem que a COX-2 tem importantes implicações terapêuticas em doenças da retina. A COX-2 é a isoforma mais predominante em células do epitélio pigmentado da retina humana e é expressivamente regulada em resposta a citocinas pró-inflamatórias. Está também presente na neovascularização coroidal bem como noutras lesões altamente vascularizadas e verifica-se um aumento da sua expressão em retinopatia diabética.

O uso de AINES inibidores seletivos da COX-2 permite o alívio da dor e inflamação com menos efeitos adversos a nível gastrointestinal quando comparados com os AINES tradicionais, no entanto, estudos demonstram uma diminuição da segurança a nível cardiovascular associada ao uso dos inibidores seletivos da COX-2.

A administração tópica de AINES proporciona níveis de humor aquoso adequados para suprimir a síntese de prostaglandinas na íris/ corpo ciliar, no entanto, essa capacidade é menos certa na retina/ coróide.

2.7.1.1 Inibição da Miose intra-operatória

Os primeiros AINES a serem aprovados pela FDA para evitar a miose intra-operatória durante a cirurgia das cataratas foram o suprofen e o flurbiprofeno. Posteriormente, vários estudos têm mostrado propriedades semelhantes tanto para o diclofenac como para o cetorolac, proporcionando este último um efeito mais estável.

2.7.1.2 Cataratas

Há boas evidências de que os AINES tópicos podem reduzir a inflamação pós-operatória após cirurgia da catarata. Estudos demonstram que aplicação tópica de indometacina, flurbiprofeno, cetorolac, diclofenac, nepafenac e bromfenac diminui a inflamação pós-operatória. Estudos sugerem também que o tratamento com AINES tópicos tem um efeito benéfico sobre a acuidade visual após cirurgia de catarata e de retina. Relatam ainda que existe um potencial benefício de regimes de dosagem pré-operatórios de até 3 dias e que a administração conjunta de AINES e corticosteróides resultam em efeitos complementares.

Qual o AINE tópico mais eficaz na prevenção da inflamação no pós-operatório após cirurgia de catarata é uma pergunta difícil de responder pois segundo estudos não há nenhum AINE que se evidencie de forma a ser usado de forma preferencial, no entanto, de todos eles o que parece ser o menos eficaz é o flurbiprofeno.

2.7.1.3 Glaucoma

O efeito dos AINES para diminuir a inflamação após cirurgia do glaucoma parece modesto não tendo a FDA aprovado ainda nenhum para esta indicação. Contudo e visto que a inflamação excessiva pode complicar a cirurgia e daí resultarem graves problemas, há estudos que sugerem o uso de diflofenac e flurbiprofeno para diminuir a inflamação e para reduzir a dor após a cirurgia. Estudos mais recentes demonstraram que a indometacina e o cetorolac apresentam efeitos terapêuticos semelhantes.

2.7.1.4 Estrabismo

Os corticosteróides são os mais utilizados após cirurgia de estrabismo com o intuito de diminuir a inflamação e cicatrizes. Estudos realizados demonstraram que os AINES tópicos são pelo menos comparáveis aos corticosteróides na redução da dor e da inflamação em pacientes pediátricos após realização desta cirurgia.

2.7.1.5 Conjuntivite Alérgica

O prurido ocular é característico desta patologia podendo estar associado a hiperemia conjutival, quemose e hipertrofia papilar.

O cetolorac é o único AINE aprovado pela FDA para o tratamento da rinoconjutivite alérgica sazonal. Embora nenhum outro AINE tenha sido aprovado para, há estudos que demonstram igual eficácia para o diclofenac e bromfenac.

Terapia com aspirina tem sido relatada como eficaz no tratamento de ceratoconjutivite primaveril e estudos relatam que a indometacina, cetolorac, diclofenac e bromfenac são também eficazes no tratamento desta.

Relativamente à conjutivite papilar gigante, esta é uma reação alérgica às lentes de contacto, próteses oculares ou suturas. Uma solução oftálmica de suprofenol usada quatro vezes por dia durante 28 dias foi mais eficaz do que o placebo num estudo multicêntrico realizado.

2.7.1.6 Uveíte e outras doenças inflamatórias oculares

Os AINES são eficazes na redução da inflamação pós-operatória mas existem no entanto poucos estudos clínicos que avaliam o seu papel na uveíte e outras doenças inflamatórias do olho.

2.7.1.7 Pseudotumor orbital

Pseudotumor orbital ou inflamação orbitária idiopática é a terceira doença orbital mais comum. AINES sistémicos têm sido usados para tratar a doença inflamatória orbital desde 1970 havendo um relato de um caso de miose orbital tratada com indometacina oral. Há também relatos de, após administração intravenosa de cetolorac, rápida resolução da dor e do inchaço orbital. O uso de sistémico de AINES parece razoável em pacientes cujo uso de corticosteróides está contra-indicado. Não há dados que demonstrem qualquer benefício no uso de AINES tópicos.

2.7.1.8 Episclerite e esclerite

Na episclerite, e considerando que os corticosteróides são regularmente úteis no alívio desta inflamação, os AINES parecem ser menos eficazes. No entanto em casos cujo tratamento tópico seja ineficaz o uso sistémico de AINES poderá ter algum valor.

Na esclerite sabe-se que AINES tópicos são ineficazes e AINES sistêmicos são utilizados como agentes de primeira linha, sendo a indometacina o mais frequentemente utilizado. Um estudo mais recente demonstrou a eficácia do celecoxib em 92% dos pacientes e sem causar efeitos colaterais a nível gastrointestinal.

2.7.1.9 Pinguécua e pterígio

Pinguécua e pterígio são manifestações de irritação ocular crônica que causam dor ocular crônica, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, coceira e vermelhidão, sendo tratadas com lubrificantes, vasoconstritores ou corticosteróides. Há também certezas quanto ao uso dos AINES no tratamento destas patologias. A indometacina tópica proporciona um alívio rápido dos sinais e sintomas durante 14 dias de tratamento.

2.7.1.10 Conjuntivite viral

Neste caso, o cetolorac e a indometacina são eficazes na redução de hiperemia conjuntival, mas a sensação de ardência e de corpo estranho e fotofobia não são afetados.

2.7.1.11 Inflamação ocular em pacientes de olho seco

O olho seco pode apresentar várias causas e acredita-se que a inflamação desempenha um papel protuberante. Assim sendo, AINES e corticosteróides tópicos têm sido vistos como uma alternativa para a convencional substituição de lágrima e de estratégias de preservação em pacientes de olho seco. No entanto, foram relatados alguns efeitos adversos como perfurações da córnea.

2.7.1.12 Retinopatia diabética (DR)

Há cada vez mais evidências de que mecanismos imunológicos desempenham um importante papel na patogênese da retinopatia diabética. Estudos realizados em animais e humanos mostraram níveis elevados de prostaglandinas em olhos com DR e o tratamento com AINES em modelos animais impede ou retarda a sua progressão. Estudos suportam ainda que pacientes com artrite reumatóide a tomar salicilatos tiveram uma redução na incidência de DR e num mais recente foi possível observar o impedimento do desenvolvimento e progressão do DR após tratamento com sulindac.

A inibição terapêutica da COX-2 na retina pode ser conseguida através da administração tópica de nepafenac e bromfenac. Outras vias como periocular e intravítrea estão a ser investigadas e poderão trazer maiores efeitos terapêuticos.

No entanto, não há evidências suficientes de forma a recomendar o uso de AINES como profilaxia para, ou como tratamento primário de retinopatia diabética.

2.7.1.13 Degeneração macular relacionada com a idade

Relacionada com a idade, a degeneração macular é a principal causa de cegueira em pessoas com idade igual ou superior a 55 anos e apesar de continuar ainda mal compreendida, há evidências em estudos animais e humanos de que os eventos inflamatórios e imunológicos desempenham um papel fundamental.

Atualmente com os novos AINES disponíveis com possível maior penetração da retina e maior inibição da COX-2 poderão ser devidamente testados para este efeito terapêutico. No entanto, não há neste momento informação suficiente para recomendar o uso de AINES para a profilaxia e tratamento da doença.

2.7.1.14 Tumores oculares

Estudos experimentais têm mostrado que o nepafenac inibe a proliferação de linhas de células humanas de retinoblastoma, reduz a progressão do melanoma uveal e aumenta a sua radiosensibilidade. Além disso, a expressão da COX-2 parece relacionar-se com a malignidade do tumor. Olhos enucleados com retinoblastoma demonstraram elevada expressão de COX-2.

Estão portanto indicados estudos futuros de forma a investigar o potencial terapêutico de AINES no tratamento e prevenção de tumores oculares.

Desta forma, AINES sistémicos e tópicos têm-se mostrado eficazes no tratamento de muitas doenças inflamatórias oculares. Com o crescente conhecimento das doenças, como da contribuição de prostaglandinas em doenças oculares, as indicações de AINES nestas situações podem continuar a aumentar.

Por outro lado, formulações mais potentes e de diferente farmacocinética poderão permitir avanços terapêuticos importantes. O estudo de outras vias de administração é também importante de forma a obterem-se resultados terapêuticos ideais com toxicidade mínima (Kim *et al.*, 2010).

ii.vii.ii Alzheimer

Os fármacos anti-inflamatórios não-esteróides têm sido, durante mais de duas décadas, associados ao tratamento e prevenção da doença de Alzheimer (Weggen *et al.*, 2007).

As placas senis (SPS) e emaranhados neurofibrilares (NTFs) são as principais características patológicas da DA (McGeer e McGeer, 2007).

Os marcadores bioquímicos no cérebro de doentes de Alzheimer propõem que a inflamação pode ser uma causa da condução da doença podendo ser travada através do tratamento com fármacos (Weggen *et al.*, 2007). Assim, numerosos estudos epidemiológicos têm sido realizados onde o uso de AINES tem sido avaliado como um fator modificador para a doença de Alzheimer, demência em geral ou declínio cognitivo (McGeer e McGeer, 2007).

As estratégias terapêuticas devem ir ao encontro da redução do nível de inflamação e para isto ser conseguido é necessário atenuar a ação tóxica da microglia activada (McGeer e McGeer, 2007).

Os AINES atuam inibindo a ciclooxigenase (COX), variando na sua capacidade para inibir as duas isoformas, COX-1 e COX-2. A COX-1 é uma enzima constitutiva enquanto a COX-2 é induzida por inflamação sendo por isso esta última, o alvo mais apropriado para uma acção anti-inflamatória. No entanto, a COX-2 que sendo mais popular devido aos seus baixos efeitos colaterais a nível gastrointestinal, é constitutivamente expressa em elevados níveis no cérebro e especificamente concentrada nos neurónios piramidais que são vulneráveis à patologia. Por outro lado, a COX-1 não é constitutivamente expressa no cérebro em níveis elevados mas é sobre-regulada em microglia reativa, o alvo para a supressão inflamatória (McGeer e McGeer, 2007).

Outros mecanismos de ação têm sido também sugeridos para a atividade de certos AINES, tais como inibição da formação de Ap e agonismo PPAR- γ . Contudo, este tipo de atividade é apenas verificado em concentrações mais elevadas do que aquelas previstas em doses terapêuticas normais (McGeer e McGeer, 2007).

Os estudos mais informativos são aqueles cuja incidência da DA foi rastreada em populações definidas e em que o consumo de AINES foi cuidadosamente documentado (McGeer e McGeer, 2007).

Segundo o “estudo de Rotterdam” onde participaram quase 7000 indivíduos e cujo uso de AINES foi documentado a partir de registos de prescrição, verificou-se que aqueles que utilizaram AINES durante um período superior a dois anos apresentam uma redução de 80% no risco de DA (Weggen et al.,2007; McGeer e McGeer, 2007). Os AINES mais utilizados foram o diclofenc com 43,2% das prescrições e o ibuprofeno com 21,6% (McGeer e McGeer, 2007).

Outros estudos, como o de Baltimore baseado em entrevistas aos participantes, são menos rigorosos (McGeer e McGeer, 2007).

Estudos que incluíram o uso de aspirina, utilizada universalmente em doses baixas pela a sua atividade anti-trombótica, concluíram que altas doses desta reduziram o desenvolvimento de DA, com um possível efeito mesmo em doses baixas (McGeer e McGeer, 2007).

Os resultados decepcionantes de alguns estudos clínicos têm levantado algumas questões sobre a veracidade da teoria, se os AINES atuam apenas como agentes preventivos ou ainda se as falhas resultam da incorreta escolha do AINES e das dosagens (McGeer e McGeer, 2007).

É importante salientar que os efeitos protetores dos AINES demonstrados em variados estudos estão associados a uma intervenção muito precoce, ou seja, pensa-se que a utilização destes em lesões quando a doença estiver já estabelecida será ineficaz. (12) Assim sendo, estes deverão ser utilizados na prevenção da doença e não no tratamento em estágios avançados (Weggen *et al.*, 2007).

Ao uso de AINES tradicionais estão associadas complicações clínicas como toxicidade gastrointestinal e renal e efeitos colaterais a nível cardiovascular tornando um cenário de prevenção da DA recorrendo aos AINES, improvável. Estudos futuros deverão zelar pela pesquisa de drogas mais seguras, melhorando assim a sua atividade farmacológica e a proteção dos doentes (Weggen *et al.*, 2007; McGeer e McGeer, 2007).

ii.vii.iii Parkinson

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva causada por uma degeneração selectiva dos neurónios dopaminérgicos (DAergic) na substância negra pars compacta (SNc) causando sintomas como tremores em repouso, bradicinesia, rigidez muscular, postura curvada e instabilidade.

Vários estudos experimentais apontam para vários fatores envolvidos na patogenia da doença, ocorrendo dentro e fora dos neurónios dopaminérgicos. Mais recentemente, a interação neurónio-glia e o processo inflamatório, têm sido matérias de estudo, representando uma potencial abordagem terapêutica para a doença de Parkinson.

Estudos mais recentes têm demonstrado que o risco de desenvolvimento de DP é reduzido em seres humanos que fazem uso terapêutico de AINES e ainda que estes possam retardar ou prevenir o aparecimento desta. Não foi no entanto provado que o uso de AINES possa ter algum benefício em pessoas já com a doença instalada.

Após décadas de pesquisa foi recentemente sugerido o envolvimento da neuroinflamação e ativação da microglia na patogénese da DP. Assim, estudos demonstram agora que esta doença neurodegenerativa não é meramente neuronal. Estes resultados, e visto que a neuroinflamação é um processo silencioso e que pode agravar o curso da doença, não permitem diagnosticar a doença mais cedo, no entanto despertam a atenção para novos potenciais alvos terapêuticos que visem desacelerar a degeneração neuronal.

Um fator relevante nas reações neuroinflamatórias na DP aparenta ser a ativação do sistema complemento que é um importante mediador de reações imunes e da inflamação, tendo sido encontrados nas zonas do cérebro afetadas níveis aumentados de mRNA.

Fármacos com capacidade para resgatar neurónios dopaminérgicos a partir de toxicidade microglia e processos inflamatórios podem levar a uma melhoria dos sintomas da doença por retardarem o aparecimento e abrandamento da progressão da doença. De entre esses fármacos, os AINES representam uma possível nova abordagem terapêutica para o tratamento da DP.

Estudos demonstram que entre as ações independentes da COX, os AINES em células neuronais podem de forma direta e dependentes da dose, expulsar as espécies reativas de oxigênio (ROS) e as espécies reativas de azoto, bloqueando os seus efeitos prejudiciais. Além disso, AINES como ibuprofeno e indometacina, mostraram em concentrações elevadas, actividade antagonista para o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma- γ (PPAR- γ) sendo um fator importante na neuroprotecção.

Apesar de todas estas evidências, apenas cinco estudos epidemiológicos foram realizados associando o uso regular de AINES e o risco de DP, com resultados no entanto contraditórios. As diferenças entre métodos de determinação, tempo de exposição aos AINES, bem como a oportunidade, podem contribuir para estes resultados discordantes.

Apenas AINES tradicionais têm sido analisados em estudos podendo os inibidores seletivos da COX-2 ser também investigados futuramente. Efeitos colaterais associados ao AINES deverão ser também cuidadosamente analisados.

Claras evidências mostram que os processos inflamatórios estão envolvidos na fisiopatologia da DP. E sabendo-se a inflamação pode induzir a morte neuronal parece evidente que fármacos que inibam a inflamação e a ativação da microglia possam ser importantes no tratamento da DP e da demência muitas vezes a ela associada.

Há muito ainda por descobrir, considerando-se por exemplo terapias de combinação, estas merecem uma discussão mais aprofundada. No entanto, compostos que inibem a neuroinflamação, como os AINES, são um importante ponto de partida para a identificação de agente modificadores da doença (Esposito *et al.*, 2007).

ii.vii.iv Cancro Colorectal

Evidências experimentais têm sugerido o uso de AINES no cancro colorectal. As neoplasias resultam de defeitos genéticos, hereditários ou espontaneamente. As consequências funcionais são resistência à apoptose, proliferação descontrolada, angiogénese e invasão tumoral (Schör, 2011).

Há três usos potenciais associados aos AINES no cancro colorectal: quimioprevenção, redução do tumor e como adjuvante à quimioterapia do cancro (Kubba, 1999).

O cancro colorectal também resulta de defeitos genéticos podendo a prevenção desses defeitos e/ou as suas consequências, ser uma estratégia de tratamento ideal. Além de mudanças na dieta, a quimioprevenção tem atraído a atenção de muitos investigadores (Schör, 2011).

Um estudo publicado à mais de 20 anos, foi a primeira evidência para a quimioprevenção eficaz do cancro colorectal. Neste estudo ficou demonstrado que a ingestão regular a longo prazo de aspirina reduziu o risco deste cancro em 40%. Também o sunlindac foi referido como quimiopreventivo sobre a formação de adenomas e na prevenção de cancro. Benefícios foram ainda encontrados para o celecoxib, inibidor seletivo da COX-2, na polipose adenomatosa familiar (FAP) (Schör, 2011).

O mecanismo de atuação dos AINES no cancro colorectal não está completamente esclarecido e existem ainda muitas dúvidas a esse respeito (Tuynman *et al.*, 2004; Kubba, 1999; Patrignani, 2000).

Dos vários mecanismos propostos, o mais atraente está relacionado com a capacidade destes agentes para inibir a COX-2 (Chan e Giavannucci, 2010). Estudos demonstraram uma elevada expressão da enzima COX-2 no tecido tumoral do intestino delgado. Esta está envolvida na inibição da apoptose, na estimulação da angiogénese, modulação da inflamação e na imunossupressão e conversão dos carcinogéneos (Tuynman *et al.*, 2004; Schör, 2011).

Deste modo, a inibição de prostaglandinas por consequente inibição da COX-2 pode oferecer uma opção de tratamento útil para a quimioprevenção de cancro colorectal (Schör, 2011).

O uso frequente de aspirina e de outros AINES está associado a uma notável diminuição da incidência de pólipos adenomatosos e de cancro coloretal. Um importante estudo incluindo 662 424 pessoas demonstrou uma redução do risco relativo para pessoas que usaram aspirina em baixas doses pelo menos 16 vezes por mês ao longo do tempo. Uma diminuição da taxa de mortalidade foi também observada em pacientes que tomam AINES (Tuynman *et al.*, 2004).

Numa outra análise, os efeitos dos AINES tradicionais e de coxibes foram estudados em três tipos de modelos animais, ratos em que lesões neoplásicas coloretais foram induzidas por agentes químicos, ratos com APC (gene supressor tumoral) disfuncional e por último ratos submetidos a xenotransplantes tumorais (Tuynman *et al.*, 2004).

No primeiro modelo de ratos, mediante tratamento com AINES, o número e tamanho de tumores reduziram em 40-60%. Para os AINES tradicionais verificou-se que para ratos com pólipos já instalados os efeitos foram bastantes reduzidos e ainda que, após conclusão do tratamento houve uma retomada do crescimento do tumor. Por outro lado, o tratamento com celecoxib neste modelo mostrou uma acentuada inibição da incidência e multiplicidade de tumores do colón em cerca de 93% e 97% respetivamente. Em contraste com os AINES tradicionais, o tratamento com o celecoxib foi eficaz quando administrado no início mas também em estágios mais avançados da doença.

No segundo modelo de ratos, verificou-se que o tratamento com sulindac reduziu significativamente os adenomas e levou ainda a uma diminuição da expressão de COX-2 e prostaglandinas no intestino delgado. Em ratinhos tratados com aspirina foram observados efeitos idênticos. A administração de celecoxib e rofecoxib inibiu a multiplicidade de tumores em 70 e 50% e o tamanho do tumor em 83 e 80%, respetivamente.

Por último, no terceiro modelo de ratos, o tratamento com celecoxib e com rofecoxib demonstrou uma inibição do crescimento e indução da apoptose dependente da dose (Tuynman *et al.*, 2004).

Para pacientes com FAP foram também realizados estudos que demonstraram os efeitos quimiopreventivos dos AINES. FAP é uma doença hereditária rara, causada por uma mutação no APC da qual resulta uma proteína APC disfuncional responsável por 1% dos casos de cancro coloretal detetado na população em geral. Estes pacientes desenvolvem inúmeros adenomas pré-cancerosos. A maioria dos estudos têm

demonstrado que o celecoxib causou uma regressão dose-dependente no número e no crescimento de adenomas duodenais e retais (Tuynman *et al.*, 2004).

A aspirina dificilmente será prescrita para a prevenção de cancro coloretal até que melhor apreciações dos seus benefícios e riscos estarem disponíveis. No entanto, estudos supuseram que o uso frequente de aspirina numa população com idades compreendidas entre os 50 e os 80 anos, levou a uma diminuição do risco de cancro coloretal de 30% (Tuynman *et al.*, 2004). Estudos revelam também que o uso de aspirina após diagnóstico de cancro coloretal está associado a uma maior sobrevivência, ou seja, participantes que usaram frequentemente aspirina após diagnóstico apresentam uma redução de 29% na mortalidade específica de cancro coloretal (Chan e Giavannucci, 2010).

No entanto, o uso regular de aspirina está associado a toxicidade e por isso a relação benefício-risco não é custo eficaz na quimioprevenção. Os inibidores seletivos da COX-2, cuja toxicidade é menor, representam uma alternativa plausível para a quimioprevenção e tratamento do cancro coloretal (Tuynman *et al.*, 2004).

O sulindac tem sido o fármaco mais avaliado em estudos que relacionam o uso de AINES com o cancro coloretal. Este é um pró-fármaco que é metabolizado num derivado de sulfureto farmacologicamente ativo e que inibe a síntese de prostaglandinas. Num estudo foi avaliada sua acção em pacientes com polipose adenomatosa familiar (FAP) e concluiu-se que após 12 meses de tratamento houve uma redução do número de pólipos. No entanto, a sua utilização a longo prazo não é possível devido à sua toxicidade gastrointestinal (Boghossian e Hawash, 2011).

Inúmeras evidências comprovam que a utilização de AINES pode reduzir o risco de neoplasia coloretal. No entanto, o seu uso rotineiro não é recomendado para a população em geral devido à sua toxicidade. Existem no entanto situações específicas em que o benefício associado com o seu uso, podem superar os riscos (Chan e Giavannucci, 2010).

III. Conclusão

Os AINES estão entre os fármacos mais antigos e mais bem sucedidos na medicina moderna eficazes para o alívio da dor, febre e inflamação por inibição da síntese de prostaglandinas. A aspirina por sua vez, inibe irreversivelmente a função plaquetária sendo eficaz na prevenção secundária e primária da doença cardiovascular. Além disso novas terapêuticas estão a ser estudadas e têm sido evidenciado o benefício do uso de AINES em situações como cancro colorctal, doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

É inquestionável que, no que diz respeito aos AINES, não há necessidade de desenvolver fármacos mais potentes, uma vez que já estão disponíveis. A procura tem sido direcionada por isso para fármacos mais seguros. A descoberta da COX-2 foi impulsionante para a pesquisa neste campo e os inibidores da COX-2 vieram preencher a lacuna entre a procura terapêutica e os AINES disponíveis na terapia. No entanto, o aumento da selectividade para a COX-2 está associada ao aumento de risco cardiovascular e este problema não foi resolvido. Assim, a procura pela segurança supera a procura pela melhor eficácia.

O consumo de anti-inflamatórios sem prescrição médica está a crescer, não apenas para doenças específicas, como artrite reumatóide ou osteoartrite, mas também para muitas outras, como fenómenos dolorosos em geral, incluindo as dores de cabeça, gripes e cólicas menstruais. Isto é preocupante visto que a automedicação pode aumentar os riscos de reações adversas. É importante sensibilizar para o uso consciente de AINES, optando pela menor dose eficaz durante o menor período de tempo possível.

Quando ultrapassados todos condicionalismos associados aos efeitos colaterais dos AINES, através de estratégias ou da descoberta de novos agentes mais seguros, o futuro dos AINES será com certeza ainda mais promissor.

“A persistência é o caminho do êxito.”, Charles Darwin.

IV. Bibliografia

- Antman, E. M. *et al.* (2007). Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation Journal of The American Heart Association*, 115, pp. 1634-1642.
- Bannwarth, B. (2006). Acetaminophen or NSAIDs for the treatment of osteoarthritis. *Elsevier Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 20 (1), pp. 117-129.
- Bijlsma, J. W. J.; Berenbaum F.; Lafeber, F. P. J. G. (2011). Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet*, 377, pp. 2115-2126.
- Boghossian, S. ; Hawash, A. (2011). Chemoprevention in colorectal cancer - where we stand and what we have learned from twenty years' experience. *Elsevier The Surgeon, Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, pp. 43-52.
- Botting, R. M. (2006). Inhibitors Of Cyclooxygenases: Mechanisms, Selectivity And Uses. *Journal Of Physiology And Pharmacology*, 57, pp. 113-124.
- Burian, M.; Geisslinger, G. (2005). COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Elsevier Pharmacology & Therapeutics*, 107, pp. 139– 154.
- Chan, A. T.; Giovannucci E. L. (2010). Primary Prevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 138 (6), pp. 2029–2043.
- Durrance, S. A. (2003). Older Adults and NSAIDs: Avoiding Adverse Reactions. *Geriatric Nursing*, 24 (6), pp. 348-352.
- Esposito, E. *et al.* (2007). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Parkinson's disease. *Elsevier Experimental Neurology*, 205, pp. 295–312.
- Fiorucci, S. *et al.* (2001). Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. A new avenue in anti-inflammatory therapy?. *Elsevier Biochemical Pharmacology*, 62, pp. 1433–1438.
- Green, G. A. (2001). NSAIDs: From Aspirin to COX-2. *Clinical Cornerstone Sports Medicine*, 3 (5), pp. 50-59.

- Hennekens, C. H.; Dalen, J. E. (2013). Aspirin in the Treatment and Prevention of Cardiovascular Disease: Past and Current Perspectives and Future Directions. *The American Journal of Medicine*, 126 (5), pp. 373-378.
- Hochberg, M. C. (2002). New Directions in Symptomatic Therapy for Patients With Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 32 (3), pp. 4-14.
- Hochreiter, W. W. (2003). Anti-Inflammatory Therapies for Chronic Prostatitis. *Elsevier European Urology Supplements*, 2, pp. 30-33.
- Juni, P.; Reichenbach, S.; Dieppe, P. (2006). Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Elsevier Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 20 (4), pp. 721-740.
- Khatchadourian, Z. D.; Moreno-Hay, I.; Leeuw, R. (2014). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives: how do they relate?. *Oral Medicine*, 117 (6), pp. 697-703.
- Kim, S. J.; Flach, A. J.; Jampol, L. M. (2010). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Ophthalmology. *Elsevier Survey of Ophthalmology*, 55 (2), pp. 108-133.
- Kubba, A. K. (1999). Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs and Colorectal Cancer: is There a Way Forward?. *Elsevier European Journal of Cancer*, 35 (6), pp. 892-901.
- Kuritzky, L.; Weaver, A. (2003). Advances in Rheumatology: Coxibs and Beyond. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25 (2S), pp. S6-S20.
- Kurth, T. et al. (2003). Inhibition of Clinical Benefits of Aspirin on First Myocardial Infarction by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Circulation Journal of the American Heart Association*, 108, pp.1191-1195.
- Lee, S. J.-A.; Kavanaugh, A. (2003). Pharmacological treatment of established rheumatoid arthritis. *Elsevier Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 17 (5), pp. 811-829.
- Lugo, A. et al. (2014). Regular use of aspirin for cardiovascular disease prevention in Italy. *Elsevier Preventive Medicine*, 63, pp. 48-51.

- Matienzo, D. S. *et al.* (2006). Hepatic Disorders in Patients Treated with COX-2 Selective Inhibitors or Nonselective NSAIDs: A Case/Noncase Analysis of Spontaneous Reports. *Clinical Therapeutics*, 28 (8), pp. 1123-1132.
- McGeer, P. L.; McGeer, E. G. (2007). NSAIDs and Alzheimer disease: Epidemiological, animal model and clinical studies. *Elsevier Neurobiology of Aging*, 28, pp. 639–647.
- Olsen, A. M. S.; Fosbøl, E. L.; Gislason, G. H. (2014). The Impact of NSAID Treatment on Cardiovascular Risk – Insight from Danish Observational Data. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, pp. 1-6.
- Pascucci, R. A. (2002). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Indications and complications. *JAOA Clinical Practice*, 109 (9), pp. 487-489.
- Patrignani, P. (2000). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 and colorectal cancer. *Elsevier Toxicology Letters*, 112–113, pp. 493-498.
- Patrono, C. (2001). Aspirin: New Cardiovascular Uses for an Old Drug. *The American Journal Of Medicine*, 110 (1A), pp. 62S-65S.
- Pruthi, R. S. *et al.* (2006). Cyclooxygenase-2 Inhibitors And Other Nsaids In Urology: Current Peril Or Future Promise?. *Elsevier Urology*, 68 (5), pp. 917-923.
- Roger J. (2001). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing: Past, Present, and Future. *The American Journal of Medicine*, 110 (1A), pp. 4S–7S.
- Scheiman, J. M.; Hindley, C. E. (2010). Strategies to Optimize Treatment With NSAIDs in Patients at Risk for Gastrointestinal and Cardiovascular Adverse Events. *Clinical Therapeutics*, 32 (4), pp. 667-677.
- Schrör, K. (2011). Pharmacology and cellular/molecular mechanisms of action of aspirin and Non-aspirin NSAIDs in colorectal cancer. *Elsevier Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 25, pp. 473-484.
- Smith, S. H.; Bracken, D.; Smith, J. M. (2011). Gout: Current Insights and Future Perspectives. *Elsevier The Journal of Pain*, 12 (11), pp. 1113-1129.

Tuynman, J.B.; Peppelenbosch, M.P.; Richel, D.J.(2004). COX-2 inhibition as a tool to treat and prevent colorectal cancer. *Elsevier Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 52, pp. 81-101.

Varga, Z. *et al.* (2013). Analysis of non-steroidal anti-inflammatory drug use in hospitalized patients and perception of their risk. *Interdisciplinary Toxicology*, 6 (3), pp. 141-144.

Vonkeman, H. E.; Laar, M.A.F.J. (2010). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Elsevier Semin Arthritis Rheum*, 39, pp. 294-312.

Weggen, S.; Rogers, M.; Eriksen, J. (2007). NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development?. *Elsevier TRENDS in Pharmacological Sciences*, 28 (10), pp. 536- 543.

Yeomans, N.D. (2011). Aspirin: Old drug, new uses and challenges. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26, pp. 426–431.

Zhao, W. P. *et al.* (2009). Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 42 (10), pp. 963-967.