

*O reumatologista revisita:*

## Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)

### ASPECTOS HISTÓRICOS

O uso de substâncias químicas para melhorar a dor e a inflamação é uma das necessidades mais antigas da humanidade. Desde o isolamento da salicilina e a demonstração dos seus efeitos antipiréticos em 1829 por Leraux, um longo caminho de pesquisa vem sendo trilhado.

O salicilato de sódio foi usado para tratar a febre reumática como agente antipirético e no tratamento da gota em 1875. O enorme sucesso do fármaco levou à produção do ácido acetilsalicílico. Depois de demonstrado seus efeitos antiinflamatórios, este medicamento foi introduzido na Medicina em 1899 por Dresser, com o nome de aspirina, imortalizando o seu nome para sempre na história da medicina<sup>(1,3,6)</sup>.

Devida a sua toxicidade (principalmente intolerância gastrointestinal), procurou-se sintetizar outras substâncias com menores efeitos adversos e, assim, desenvolveu-se o primeiro antiinflamatório não salicilato, a fenilbutazona, no início de 1950. No entanto, observou-se associado a este fármaco o aparecimento de casos de agranulocitose, o que levou, progressivamente ao seu abandono, sendo raramente utilizado. Em 1963 surge a indometacina, outro derivado não salicilado, com intensas ações analgésica e antiinflamatória, desenvolvido para substituir a fenilbutazona<sup>(1,4)</sup>. E, a partir deste período, novos fármacos ácidos ou não, passaram a ser sintetizados, procurando-se encontrar cada vez mais eficácia e menos efeitos indesejáveis, principalmente gastrointestinal e, entre eles, estão: naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, diclofenac, aceclofenac, sulindac, nimesulida, fentiazac, e muitos outros. Estes, nos dias atuais, têm sido denominados de AINEs tradicionais.

Em 1971, Sir John Vane e cols. estudando a atividade antiinflamatória da aspirina conseguiram demonstrar que esta ação estaria ligada a capacidade desta substância inibir a produção de prostaglandinas (PGs), através de uma provável competição com o sítio ativo da enzima ciclooxigenase (COX). Na mesma época, Sérgio Ferreira, pesquisador brasileiro, que trabalhava conjuntamente com

### Elaine Cristina Almeida Monteiro

*Médica especializanda (E2) do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Médica estagiária do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-SP "FMO").*

### Juliana Maria de Freitas Trindade

*Médica residente (R2) do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE. Médica Estagiária do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP "FMO".*

### Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

*Professora Titular e Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE.*

### Wiliam Habib Chahade

*Diretor Técnico do Serviço de Reumatologia do HSPE – SP "FMO".*

Vane, levantou a hipótese de que haveria isoformas desta enzima. Foi somente, em 1990, que se conseguiu demonstrar que a COX é efetivamente constituída por duas isoformas principais, com características químicas e fisiológicas bem definidas, a COX-1 (constitucional ou fisiológica) e a COX-2 (induzida ou inflamatória)<sup>(1)</sup>.

Os anos seguintes testemunharam o desenvolvimento de inúmeros antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), inibidores seletivos de COX-2, numa tentativa de aumentar a aceitação dessas medicações pelos pacientes, reduzir a toxicidade (principalmente gastrointestinal), e aumentar o efeito antiinflamatório. A Tabela 1 mostra a classificação dos AINEs, baseada nas estruturas químicas de fármacos convencionais ainda de uso corrente, ao lado daqueles considerados com maior seletividade anti-COX-2 (meloxicam, nimesulida, celecoxibe, rofecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe, lumiracoxibe)<sup>(3,6)</sup>.

Os AINEs têm sido a classe de medicações mais prescrita na área da Reumatologia, porém algumas preocupações a respeito da segurança desses fármacos (agora na área cardiovascular) tornam esta prática desafiadora. Desde 2004, com a retirada do rofecoxibe e valdecoxibe do mercado, as prescrições dos AINEs tiveram uma queda de 15% nas prescrições<sup>(2)</sup>.

**Tabela 1 - Classificação química dos principais agentes antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)**

Ácido salicílico e derivados
Ácido acetilsalicílico, salicilato de sódio, diflunisal
Ácidos indol e indol acéticos Indometacina, sulindaco, etodolac
Ácidos hetero aril-acéticos Tolmetina, diclofenaco, aceclofenaco, ceterolaco
Ácidos arilpropionícos Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, oxaprozina
Ácidos antranílicos (fenamatos) Ácido mefanâmico, ácido meclofenâmico
Ácidos enólicos Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Alcanones (não acídicos) Nabumetona
Furanona diaril-substituído Refecoxib
Pirazol diaril-substituído Celecoxib
Sulfonanilida Nimesulida

Fonte: Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª ed. 2001.

## FARMACOLOGIA

Os AINEs compõem um grupo heterogêneo de compostos, que consiste de um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional. São ácidos orgânicos fracos que atuam principalmente nos tecidos inflamados e se ligam, significativamente, à albumina plasmática. Pacientes com hipoalbuminemia têm maiores concentrações da forma livre da droga, que corresponde à sua forma ativa. Sua absorção é rápida e completa, depois de administração oral (exceto as preparações entéricas e de liberação lenta). Não atravessam imediatamente a barreira hematoencefálica e são metabolizados principalmente pelo fígado. A indometacina, o meclofenamato e o sulindac apresentam recirculação hepática<sup>(1,3,6)</sup>.

Essencialmente, todos AINEs são convertidos em metabólitos inativos pelo fígado e são, predominantemente, excretados pela urina; embora o sulindac também possa ser metabolizado no rim. Alguns AINEs e seus metabólitos têm excreção biliar<sup>(4)</sup>.

Os salicilatos têm a meia-vida ampliada com o au-

mento da concentração plasmática da droga. Isso se deve ao fato da aspirina apresentar cinética de ordem zero, devido à capacidade limitada do fígado de biotransformá-la quando usada em altas doses<sup>(8,9)</sup>.

Os AINEs mais lipossolúveis como, cetoprofeno, naproxeno e ibuprofeno, penetram no sistema nervoso central mais facilmente e estão associados com leves alterações no humor e na função cognitiva.

## MECANISMO DE AÇÃO

Sabemos que as PGs são produtos originados do ácido aracdônico, o qual é obtido da dieta ou do ácido linoléico, encontrando-se presentes em todos os tecidos animais exercendo várias funções. Quimicamente são parte de um grupo chamado *eicosanóides*, derivados do ácido aracdônico e liberado de fosfolípídeos de membrana de células lesadas, por ação catalítica da fosfolipase A2. As cicloxigenases (COX-1 e COX-2) e a hidroperoxidase catalisam as etapas seqüenciais de síntese dos prostanóides (prostaglandinas clássicas e tromboxanos) e as lipoxigenases transformam o ácido aracdônico em leucotrienos e outros compostos<sup>(1,6)</sup>.

O principal mecanismo de ação dos AINEs ocorre através da inibição específica da COX e conseqüente redução da conversão do ácido aracdônico ou araquidônico (AA) em prostaglandinas. Reações mediadas pelas COXs, a partir do AA produzem PGG2, que sob ação da peroxidase forma PGH2, sendo então convertidas às prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (TXs)<sup>(1,6)</sup>.

As prostaglandinas têm ação vasodilatadora. A PGD2 é liberada de mastócitos ativados por estímulos alérgicos ou outros. A PGE2 inibe a ação de linfócitos e outras células que participam das respostas alérgicas ou inflamatórias. Além de promoverem vasodilatação, sensibilizam os nociceptores (hiperalgesia) e estimulam os centros hipotalâmicos de termorregulação<sup>(1,6)</sup> (Figuras 1 e 2). A prostaglandina I2 (prostaciclina) predomina no endotélio vascular e atua causando vasodilatação e inibição da adesividade plaquetária. O TX, predominante nas plaquetas, causa efeitos contrários como vasoconstrição e agregação plaquetária<sup>(1,4)</sup>.

Os leucotrienos aumentam a permeabilidade vascular e atraem os leucócitos para o sítio da lesão. A histamina e a bradicinina aumentam a permeabilidade capilar e ativam os receptores nocigênicos<sup>(1,4)</sup>.

Existem pelo menos duas isoformas de COX que apresentam diferenças na sua regulação e expressão. A atividade de ambas as isoformas são inibidas por todos os AINEs em graus variáveis. A COX-1 e COX-2 possuem

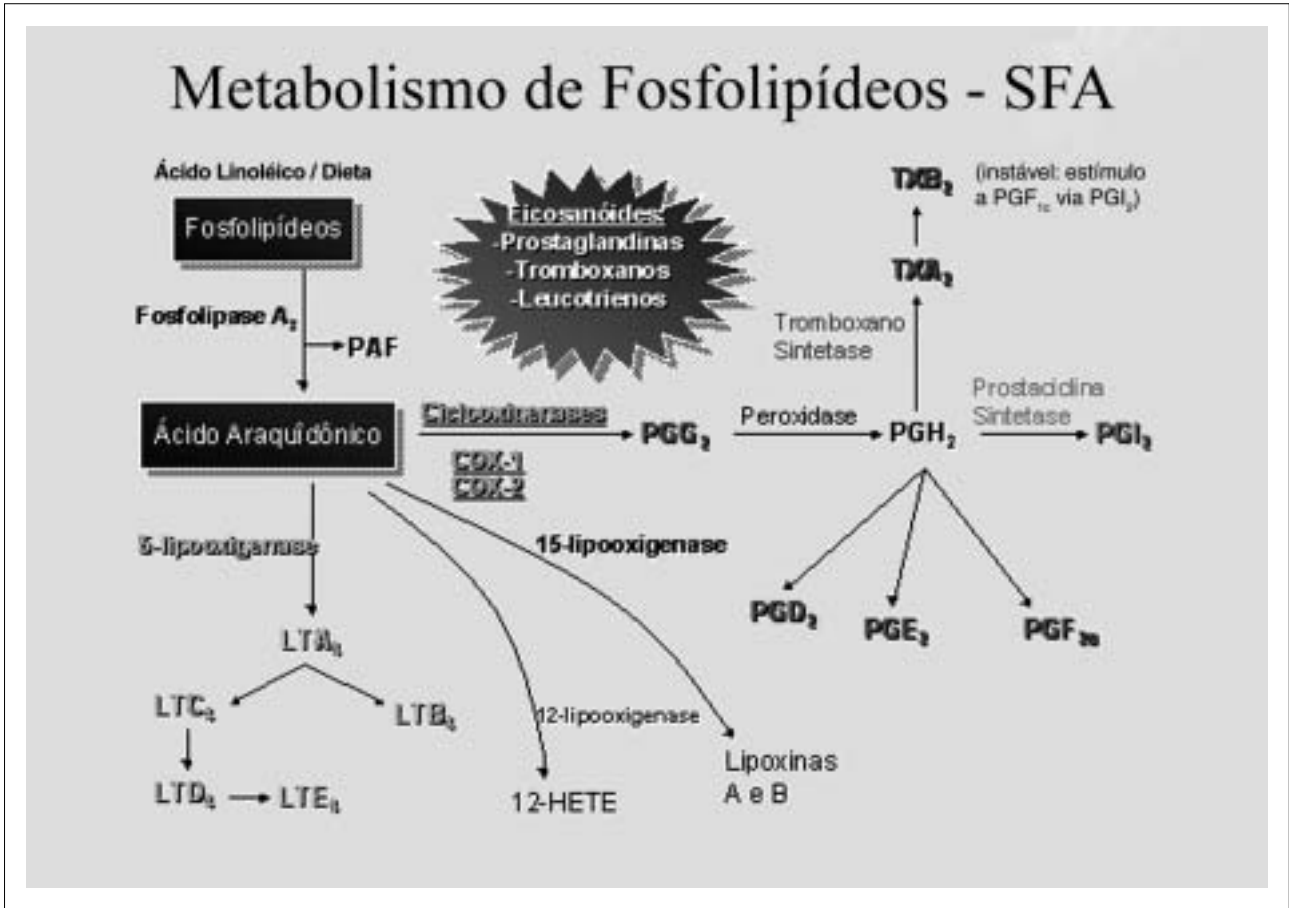


Figura 1 - Cascata do ácido araquidônico (Figura retirada de [www.sistemanervoso.com](http://www.sistemanervoso.com))

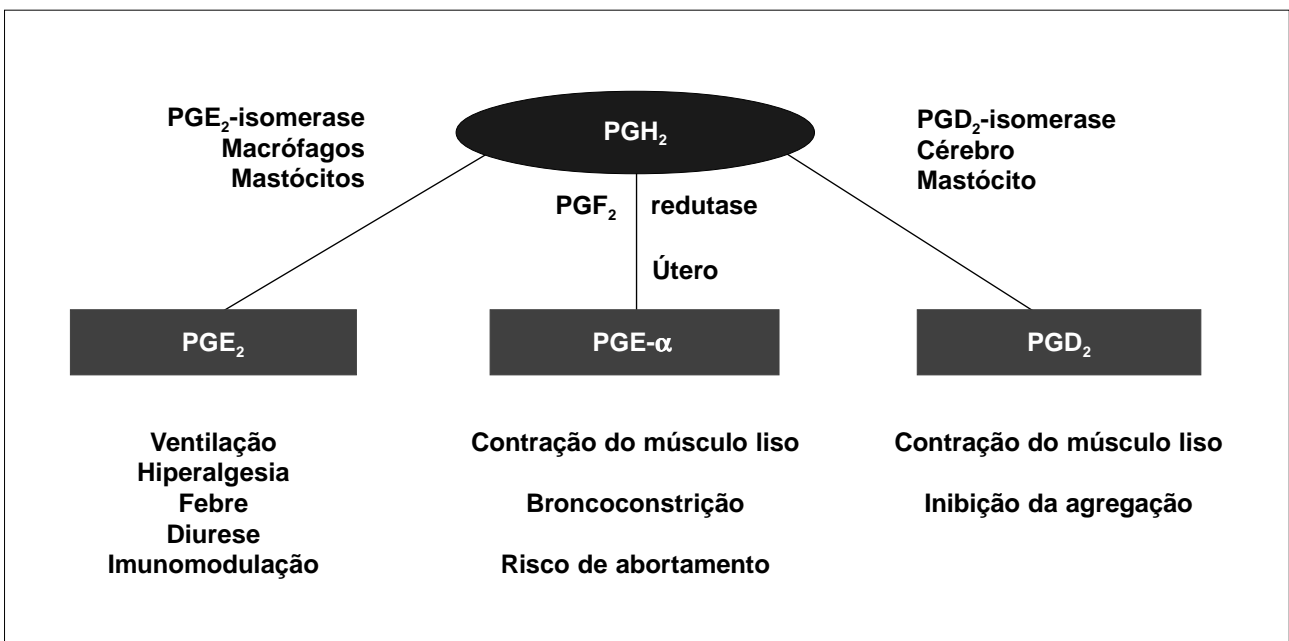
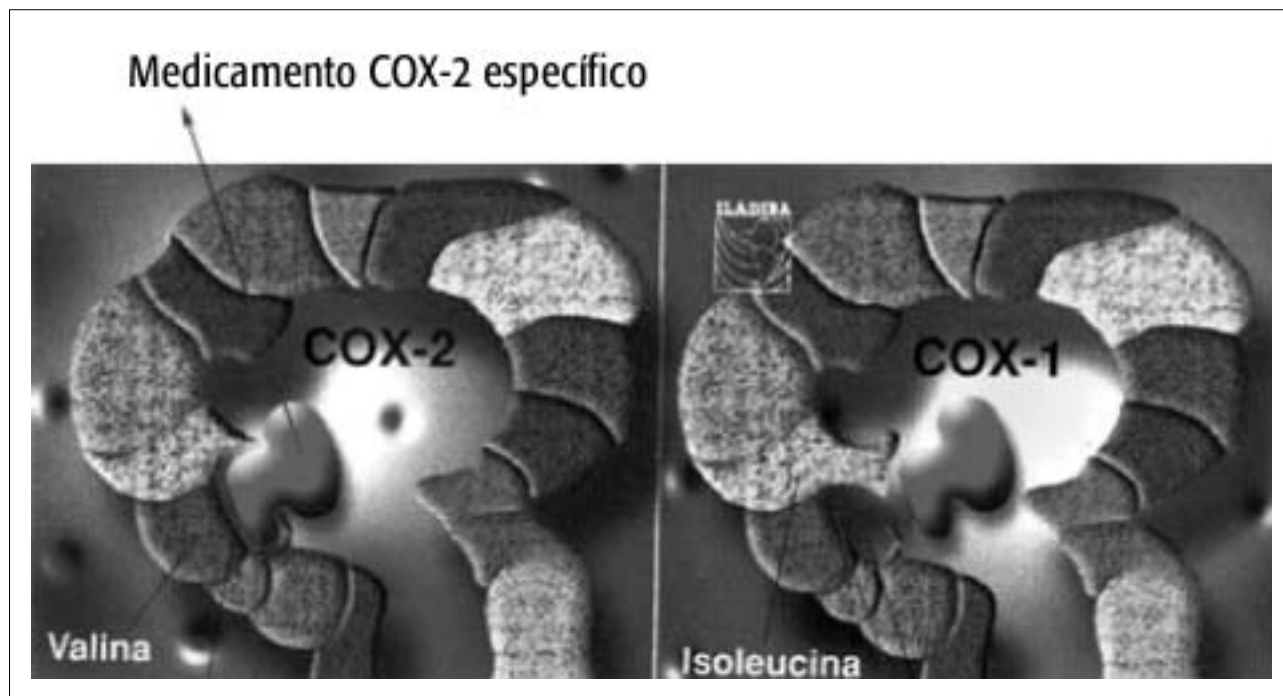


Figura 2 - Efeitos fisiológicos das prostaglandinas (AINEs - 1ª parte. Fonte Giorgi RDN, Temas em Reumatologia 2005; 55-8).



**Figura 3** - Enzimas ciclooxigenases 2 e 1 (diferenciadas pelos aminoácidos valina e isoleucina, respectivamente). (Figura retirada de GUT. Intervención específica sobre la ciclooxigenasa tipo II: un paso adelante en el manejo del dolor. *Nature medicine*, Agosto. *Bulletin on the rheumatic diseases*. Octubre 1999. pg 11-16 [www.javeriana.edu.co/.../i\\_a\\_revisión34.html](http://www.javeriana.edu.co/.../i_a_revisión34.html) ).

60% de homologia na sua seqüência de aminoácidos expressa em muitos tecidos (Figura 3). As COX-1, ditas como constitutivas, auxiliam na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, homeostase vascular, agregação plaquetária e modulação do fluxo plasmático renal<sup>(4)</sup>.

A COX-2 é uma enzima indutível, geralmente indetectável na maioria dos tecidos, sua expressão é aumentada em processos inflamatórios. Ela é expressa constitutivamente no cérebro, rim, ossos e provavelmente no sistema reprodutor feminino. Sua atividade é importante na modulação do fluxo sanguíneo glomerular e balanço hidroeletrólítico. Sua expressão é inibida pelos glicocorticóides, o que explicaria os seus efeitos antiinflamatórios<sup>(3,4)</sup>.

Recentemente foi descoberta uma variante do gene da COX-1, descrito como COX-3. Essa parece ser expressa em altos níveis no sistema nervoso central e pode ser encontrada também no coração e na aorta. Essa enzima é seletivamente inibida por drogas analgésicas e antipiréticas, como paracetamol e dipirona, e é pontencialmente inibida por alguns AINEs. Essa inibição pode representar um mecanismo primário central pelo qual essas drogas diminuem a dor e possivelmente a febre. A relevância dessa isoforma ainda não está clara<sup>(3,5,25)</sup>.

A aspirina e os demais AINEs inibem a síntese de PG mediante a inativação da COX. A aspirina acetila as isoenzimas (COX-1 e COX-2) covalentemente, inativando-as de forma irreversível e não seletiva. A maioria dos AINEs age de forma reversível e não seletiva sobre as mesmas enzimas. Convém salientar que tanto a aspirina quanto os outros AINEs não bloqueiam a via da lipoxigenase; não inibindo, desta forma, a produção de leucotrienos. Portanto, os AINEs reduzem, mas não eliminam completamente os sinais e sintomas inflamatórios<sup>(7)</sup>.

A inibição de PG é responsável por seus principais efeitos colaterais: gastrite, disfunção plaquetária, comprometimento renal e broncospasmo. O efeito antitrombótico ocorre pelo bloqueio da COX-1, inibindo a produção do TX e ocasionando o predomínio da atividade de prostaciclina endotelial<sup>(1)</sup>.

#### **INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2**

Os AINEs tradicionais existentes apresentavam sérios efeitos colaterais que limitavam a sua utilização, principalmente a médio e a longo prazo, em enfermidades reumáticas crônicas. Todos, de forma mais ou menos constante, traziam sérios transtornos gástricos e intesti-

**Tabela 2 - Classificação atual dos AINEs**

<b>Inibidores seletivos da COX-1</b>	
Aspirina (em baixas doses)	
<b>Inibidores não seletivos da COX</b>	
Aspirina (em altas doses), piroxicam, indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, nabumetona	
<b>Inibidores seletivos da COX-2</b>	
Meloxicam, etodolaco, nimesulida, salicilato	
<b>Inibidores altamente seletivos da COX-2</b>	
Celecoxibe, paracoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe	

nais. Também nos rins as complicações eram tão sérias que os antigos a denominavam de nefropatia analgésica, caracterizada por necrose papilar, hipertensão arterial e, finalmente, insuficiência renal<sup>(10,11,19)</sup>.

Essas complicações, freqüentemente observadas na primeira metade deste século, puseram em marcha uma busca incessante de novos medicamentos que fossem eficazes e tivessem maior margem de segurança com respeito aos inconvenientes mencionados<sup>(10,11)</sup>.

O primeiro antiinflamatório lançado para comercialização a partir desse conceito foi o meloxicam, desenvolvido a partir de uma molécula que apresenta atuação inibindo preferencialmente a COX-2, mantendo um bloqueio parcial da COX-1. Outros AINEs já em uso, como o etodolaco e a nimesulida, também se mostraram inibidores preferenciais ou seletivos para COX-2. Atualmente dispomos de alguns inibidores seletivos da COX-2: celecoxibe, lumiracoxibe, etoricoxibe (Tabela 2).

Este grupo de medicamentos carece de um grupo carboxílico presente na maioria dos AINEs e, por isso, são capazes de orientar-se na enzima COX-2 de maneira seletiva, que difere daquela dos outros antiinflamatórios. Apresentam baixa hidrossolubilidade, o que dificulta a sua administração parenteral<sup>(13)</sup>.

**PERFIL CLÍNICO DOS AINEs E SEUS EFEITOS COLATERAIS (Tabela 3)**

**Gastrointestinal**

Todos AINEs convencionais têm a tendência de causar efeitos adversos gastrointestinais que podem variar de dispepsia a sangramentos de estômago e duodeno, ativar doenças inflamatórias intestinais quiescentes e causar dano tecidual (como úlceras) no trato gastrointestinal baixo, geralmente, após um longo período de uso<sup>(6)</sup>.

Muitos AINEs são derivados do ácido carboxílico e se encontram na forma não ionizada no lúmen gástrico e, dessa maneira, podem ser absorvidos pela mucosa gástrica. Com a mudança de pH ácido para neutro, no interior da mucosa, a droga ionizada é armazenada temporariamente no interior das células epiteliais, o que causa dano às mesmas. Entretanto, esse dano "tóxico" não parece ser de fundamental importância para a patogênese da sintomatologia ulcerosa. Essa última se deve principalmente a uma conseqüência da inibição sistêmica da atividade COX-1 da mucosa gastrointestinal (GI). Mesmo a administração intramuscular ou intravenosa de aspirina ou outros AINEs pode causar úlceras gástricas ou duodenais<sup>(25,26,27)</sup>.

Por inibirem a COX-1, os AINEs impedem a síntese de prostaglandinas gástricas, especialmente PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>, que servem como agentes citoprotetores da mucosa gástrica. Estes eicosanóides agem inibindo a secreção ácida pelo estômago, aumentando o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica e promovendo a secreção de mucocitoprotetor. A inibição da sua síntese, portanto, acarreta ao estômago uma maior suscetibilidade às lesões; cujo aspecto característico, com infiltrado inflamatório, levou ao uso da denominação de gastropatia por AINE. Além disso, diminui a adesividade plaquetária, aumentando os riscos de sangramento. A indometacina, o sulindac e o meclofenamato sódico apresentam acentuada recirculação enteropática, o que aumenta os efeitos tóxicos destes fármacos<sup>(6)</sup>.

**Tabela 3 - Efeitos colaterais gastrointestinais dos AINEs**

<b>Efeitos leves</b>	Dispepsia Erosões gastrointestinais (estômago > bulbo duodenal)
<b>Efeitos moderados</b>	Anemia ferropriva Úlceras gastrointestinais (estômago e intestino)
<b>Efeitos graves</b>	Sangramento gastrointestinal severo (estômago > bulbo duodenal > esôfago > intestino grosso e delgado) Perfuração aguda (bulbo duodenal > cólon) Obstrução gástrica

### A associação com o óxido nítrico

O óxido nítrico (ON) pode ter um papel intermediário na citoproteção da mucosa gástrica. Com papel similar a COX 1, a sintase constitutiva do óxido nítrico (sON) é importante na manutenção da integridade da mucosa gástrica. Duas enzimas contribuem para a atividade basal e constitutiva da sON: a sON neuronal (sONn, tipo 1) e sON endotelial (sONe, tipo 3). Os mecanismos citoprotetores do óxido nítrico são paralelos aos efeitos das PGs e incluem mediação da liberação do muco gástrico, manutenção da função da barreira epitelial e aumento do fluxo sanguíneo da mucosa. Existe ainda a sintase indutiva do óxido nítrico (sONi, tipo 2) que está associada com processos inflamatórios, similar a COX-2. Entretanto, a relação entre as várias enzimas COX e sON não foram completamente elucidadas. Muitos estudos mostram que ambas as enzimas estão envolvidas na manutenção da integridade da mucosa gástrica, assim como na restituição epitelial. AINEs associados ao ON têm sido desenvolvidos e estão sendo avaliados em estudos clínicos<sup>(29,30)</sup>.

A maioria dos AINEs inibem a COX-1 e a COX-2 de forma não seletiva e assim diminuem a produção de PGs gástricas em pequenas concentrações (<1µM). Os inibidores seletivos da COX-2, assim como os inibidores da COX-3 (paracetamol) preservam a proteção mediada por PGs gástricas. Entretanto, os inibidores seletivos da COX-2 em altas doses podem perder sua especificidade e também bloquear a COX-1 no estômago e duodeno causando danos<sup>(28)</sup>.

O FDA (Food and Drug Administration), agência norte-americana que controla o uso de medicamentos naquele país, estima que úlceras gastrointestinais, sangramentos e perfurações ocorrem em aproximadamente 1% a 2% dos pacientes usando AINEs por três meses e, aproximadamente, 2% a 5% naqueles usando por um ano. A maioria dessas complicações ocorrem em pacientes que não tinham história pregressa de eventos gastrointestinais<sup>(4)</sup>.

Há um grande número de fatores que aumenta o risco de sangramento intestinal ou morte por causas gastrointestinais (GI). Os principais fatores de risco que estão relacionados com o desenvolvimento de úlceras gastroduodenais, causadas pelo uso de AINEs, são a idade avançada, sexo feminino, história de úlcera, uso concomitante de corticosteróide, altas doses de AINEs (incluindo o uso de mais de um) uso concomitante de anticoagulantes e a presença de doença sistêmica grave. Os possíveis fatores associados são a infecção concomitante com *Helicobacter pylori*, tabagismo e ingestão de álcool<sup>(14)</sup>.

Aspirina em doses menores que 100 mg/dia pode inibir a geração de PGs e causar dano gástrico. Após parada do uso de doses baixas de aspirina (<100 mg/dia), o estômago necessita de cinco a oito dias para recuperar a atividade da COX-1 e a síntese das PGs protetoras. Estudos epidemiológicos placebo-controlado mostram que existe um risco elevado de eventos graves com o aumento da dose da aspirina<sup>(14)</sup>.

Há controvérsias na literatura quanto à associação do *H. pylori* e os AINEs na patogênese da úlcera gástrica. Em metanálises recentes e revisão sistemática da literatura (um total de 21 estudos) se observaram que: o risco de úlcera péptica sem complicações em usuários de AINEs foi significativamente maior entre os pacientes com *H. pylori* positivo, comparados com os pacientes sem a bactéria; a doença ulcerosa péptica foi mais comum em pacientes com *H. pylori* positivo comparados com aqueles sem *H. pylori*, independente do uso de AINEs. A erradicação desta bactéria deve ser reservada aos pacientes com história de doença péptica<sup>(14,15)</sup>.

Os sintomas pépticos, bem como a prevenção de úlceras gástricas são manejados com medidas gerais e a utilização de medicamentos. Cuidados simples como a administração com as refeições podem minimizar os sintomas. Os bloqueadores H2 se mostraram eficazes na prevenção da úlcera duodenal. Pode-se, ainda, considerar o uso profilático de antiulcerosos, sobretudo em pacientes de alto risco, como idosos, pacientes com história recente de ulceração péptica, os que recebem outras drogas ulcerogênicas e os que desenvolveram anemia quando previamente tratados com AINEs<sup>(16)</sup>. Um estudo recente mostrou que o omeprazol foi superior à ranitidina em cicatrizar, prevenir úlceras e erosões gastroduodenais, bem como controlar sintomas dispépticos nos pacientes que faziam uso diário de AINEs<sup>(17)</sup>. Torna-se necessário suspender, ou não iniciar, o uso destes antiinflamatórios quando os benefícios podem ser suplantados por efeitos gastrointestinais indesejáveis, cuja morbidade comprometa a qualidade de vida<sup>(18)</sup>.

Estudos randomizados controlados têm comprovado a diminuição na incidência de úlceras e de suas complicações com uso de inibidores da COX-2<sup>(20-23)</sup>. Em idosos a prevenção secundária de sangramento por úlceras induzidas por AINEs com uso de inibidores seletivos da COX-2 teve resultados equiparáveis ao uso de AINEs tradicionais com inibidores de bomba de prótons, embora o número de casos desse estudo tenha sido pequeno<sup>(24)</sup>.

O Colégio Americano de Gastroenterologia recomenda a profilaxia medicamentosa nos pacientes com os se-

guintes fatores de risco: idade > 60 anos, história prévia de evento gastrointestinal (úlceras, hemorragia), uso de altas doses de AINEs, uso de glicocorticóides e uso associado de anticoagulantes<sup>(32)</sup>.

### Cardiovascular

Os inibidores seletivos da COX-2 (coxibes) vieram ao mercado com o objetivo de promover ação antiinflamatória e alívio de sintomas, assim como os AINEs tradicionais, porém com diminuição do risco de eventos gastrointestinais. No entanto, alguns estudos clínicos evidenciaram uma ocorrência elevada de eventos cardiovasculares e tromboembólicos em usuários crônicos da medicação<sup>(36)</sup>.

Desde o lançamento dos coxibes (celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe, parecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe) se tem questionado se tais eventos estariam relacionados a eventos de classe e/ou relação dose-efeito, como também se a aspirina poderia interferir nesses eventos. Outra questão levantada foi se os AINEs tradicionais poderiam apresentar riscos semelhantes aos coxibes<sup>(36)</sup>.

No aparelho cardiovascular se observam altas concentrações de COX-1 em plaquetas e células endoteliais vasculares. Essa enzima é responsável pela produção de tromboxane A2 (TX A2), resultando em potencial efeito pró-trombótico, promovendo o aumento na agregação e adesão plaquetária, estando ainda associada à vasoconstrição e ao remodelamento vascular<sup>(33)</sup>.

A COX-2 resulta na formação de prostaciclina, promovendo efeito antitrombótico, vasodilatação e redução da agregação e adesão de plaquetas. Mais recentemente se identificou a COX-2 em amostras obtidas de placas ateromatosas coronarianas e carotídeas, reforçando a participação dessa enzima no processo inflamatório aterosclerótico. Dessa maneira, esses sistemas enzimáticos mantêm um equilíbrio entre os processos hemorrágicos e a trombose<sup>(36)</sup>.

Os inibidores da COX-2, reduzindo a produção de prostaciclina vascular, poderiam afetar o equilíbrio entre TX A2 e prostaciclina, levando a um aumento de eventos tromboticos e cardiovasculares. Essas alterações da fisiologia da cascata do ácido aracônico teoricamente explicam um aumento na ocorrência de eventos cardiovasculares associados ao uso de coxibes<sup>(36)</sup>.

Grandes estudos clínicos prospectivos e observacionais apontam diferenças entre os coxibes e o risco cardiovascular. Tais diferenças não estão apenas associadas a eventos tromboticos, mas também à retenção de sódio e água, elevação da pressão arterial e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, devido a alterações



Grandes estudos clínicos prospectivos e observacionais apontam diferenças entre os coxibes e o risco cardiovascular. Tais diferenças não estão apenas associadas a eventos tromboticos, mas também à retenção de sódio e água, elevação da pressão arterial e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, devido a alterações na formação de PGs alterando as trocas de sódio e água no nível tubular renal.



na formação de PGs alterando as trocas de sódio e água no nível tubular renal<sup>(36)</sup>.

No ano 2000, o estudo VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), desenvolvido pela Merck Sharp & Dohme, ao comparar rofecoxibe com naproxeno em pacientes com artrite reumatóide (AR), observou um número maior de eventos adversos graves cardíacos e tromboticos com rofecoxibe. A incidência de infarto agudo do miocárdio foi menor no grupo do naproxeno, 0,1% *versus* 0,4% do grupo rofecoxibe. O risco relativo cardiovascular foi de 1,1% no grupo do rofecoxibe *versus* 0,5% no grupo naproxeno. Os eventos cardiovasculares incluíram: infarto do miocárdio fatal/não fatal, angina instável, morte súbita de origem cardíaca, evento cerebrovasculares e eventos vasculares periféricos<sup>(37)</sup>.

Por sua vez, o estudo CLASS (Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study), coordenado pela Pfizer e publicado no mesmo ano, comparou celecoxibe com ibuprofeno e também com diclofenaco em pacientes com AR e osteoartrite (OA), observando-se também um aumento no número de eventos cardiovasculares, com risco relativo em 1,3% dos pacientes em uso do celecoxibe *versus* 1,2% com os demais AINEs<sup>(38)</sup>.

Em 2004, dois estudos com o mesmo desenho, o

TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial), de responsabilidade da Novartis, compararam lumiracoxibe com naproxeno e com ibuprofeno no tratamento da OA. O segundo ensaio avaliou o papel do lumiracoxibe num desfecho composto (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio silencioso e não fatal e acidente vascular cerebral). A incidência do infarto agudo do miocárdio (IAM) foi de 0,32% com lumiracoxibe *versus* 0,1% com naproxeno e 0,11% com lumiracoxibe *versus* 0,16% com ibuprofeno, durante um ano de seguimento<sup>(33,34)</sup>. Outros estudos analisaram estes efeitos e são encontrados quando da revisão sistemática da literatura<sup>(35-40)</sup>.

Por sua vez, o parecoxibe só é eficaz *in vivo* quando se converte em valdecoxibe. Esse, foi aprovado com base em estudos realizados em pacientes com pequeno risco cardiovascular. Em outubro de 2004, a Pfizer informou sobre sua potencial associação com reações cutâneas e aumento de eventos cardiovasculares<sup>(41)</sup>.

Mandani e cols., em novo estudo, compararam os efeitos do celecoxibe, rofecoxibe e AINEs não seletivos, em relação a controles (não usuários de AINEs) sobre a hospitalização por ICC. Pacientes em uso de rofecoxibe e AINEs não seletivos tiveram risco aumentado de admissão por ICC. Celecoxibe não apresentou tal risco<sup>(42)</sup>.

No primeiro fascículo do BMJ, em 2005, Gottlieb menciona o significativo aumento de risco de morte cardiovascular, IAM e doença cerebrovascular com celecoxibe, em estudo previsto para cinco anos de duração (2.026 pacientes) com objetivo de determinar sua eficácia na prevenção de câncer de cólon (*Adenoma Prevention with Celecoxib – APC*). Em doses de 400 a 800mg/dia, celecoxibe aumentou aquele risco em 2,5 e 3,4 vezes, respectivamente, em comparação a placebo (0,9%)<sup>(43)</sup>. Em dezembro de 2004 o estudo foi prematuramente suspenso pelo *National Care Institute*<sup>(44)</sup>.

O laboratório Pfizer publicou, então, que os resultados de um ensaio patrocinado pela companhia em pacientes com câncer – estudo PreSAP (Prevention of Sporadic Adenomatous Polyps) – não evidenciaram maiores risco de eventos cardiovasculares com celecoxibe em relação ao placebo. Um terceiro estudo – Alzheimer Disease Antiinflammatory Prevention Trial – ADAPT –, realizado em cerca de 2.400 pacientes com alto risco de doença de Alzheimer, foi prematuramente suspenso em dezembro de 2004, até que se revissem os potenciais riscos cardiovasculares<sup>(45)</sup>.

A segurança cardiovascular do etoricoxibe foi recentemente estudada no programa MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term), que foi uma

análise de três estudos separados comparando o etoricoxib com diclofenaco. O risco de eventos trombóticos cardiovasculares por etoricoxib foi similar ao do diclofenaco. A interpretação desses resultados é problemática, já que se acredita que o diclofenaco está associado com um aumento do risco cardiovascular<sup>(46)</sup>.

Acredita-se que diferenças na estrutura química dos coxibes sejam fatores determinantes do perfil farmacológico de cada um deles; entretanto, a relação entre doses e efeitos adversos têm mostrado linearidade comum a todos os coxibes. Questiona-se o papel dos coxibes na terapia antiinflamatória e analgésica, já que a eficácia é similar a dos AINEs não seletivos, a custo consideravelmente mais alto e menor segurança cardiovascular. Parece prudente adotar uma atitude de cautela em relação aos representantes que permanecem no mercado, evitando seu uso como medicamentos de primeira linha. A prescrição de coxibes deve ser reservada a pacientes com alto risco gastrointestinal, sendo contra-indicado na doença coronariana e cerebrovascular estabelecida.

## Renal

Os AINEs podem induzir insuficiência renal aguda (IRA) de duas diferentes maneiras: hemodinamicamente mediada ou por nefrite intersticial (freqüentemente acompanhada de síndrome nefrótica). Esses efeitos estão diretamente relacionados à redução da síntese de PGs induzida pelos AINEs<sup>(47)</sup>.

Embora as PGs renais sejam primariamente vasodilatadoras, elas não apresentam papel principal na regulação da hemodinâmica renal, já que a síntese basal é relativamente baixa. Entretanto, a liberação desses hormônios (particularmente a prostaciclina e a PGE2) está aumentada em doenças glomerulares subjacentes, insuficiência renal, hipercalcemia e por substâncias vasoconstritoras (angiotensina II e norepinefrina). A secreção desses últimos hormônios é aumentada em estados de depleção de volume (como insuficiência cardíaca congestiva, cirrose e perda de água e sal pelo trato gastrointestinal ou renal). Nesses contextos, as PGs vasodilatadoras agem preservando o fluxo renal sanguíneo e a filtração glomerular por diminuição da resistência pré-glomerular. Isto é particularmente importante quando existe depleção de volume efetivo, situação em que as PGs antagonizam o efeito vasoconstritor da angiotensina II e da norepinefrina. Na doença glomerular, entretanto, o aumento na produção de PGs parece manter a taxa de filtração glomerular na presença de importante redução na permeabilidade do capilar glomerular<sup>(48)</sup>.

Inibição da síntese de PGs por AINEs nesses paci-



entes pode levar a uma isquemia renal reversível, um declínio da pressão hidrostática glomerular e insuficiência renal aguda. O aumento da creatinina plasmática é visto durante os três a sete primeiros dias da terapia, tempo necessário para alcançar níveis estáveis da droga e máxima inibição da síntese de prostaglandinas<sup>(47)</sup>.

Os inibidores seletivos da COX-2 também podem precipitar IRA em alguns pacientes. A frequência relativa desta ocorrência, comparada com os AINEs não seletivos ainda é desconhecida<sup>(49)</sup>.

Há evidências de que alguns AINEs não seletivos tenham um menor potencial nefrotóxico que os outros AINEs. Baixas doses de aspirina (40 mg/dia) e de ibuprofeno parecem ser seguras, pois inibem menos a síntese de PG renal<sup>(47)</sup>.

A segunda forma de IRA induzida por AINEs tem dois componentes, um ou ambos podem estar presentes no mesmo paciente: uma nefrite intersticial aguda (NIA) (com um infiltrado intersticial composto primariamente por linfócitos T) e a síndrome nefrótica (SN), devido à liberação de linfocinas tóxicas por células T ativadas; e, a nefropatia membranosa que pode ser encontrada em muitos pacientes que foram tratados com AINEs<sup>(47)</sup>.

Estas desordens ocorrem mais comumente com o fenoprofeno, mas provavelmente pode ser induzida por qualquer AINE não seletivo e inibidores da COX-2. Ainda não se conhece o mecanismo pelo qual os AINEs induzem NIA ou SN. É possível que a inibição da COX por AINEs resulte na conversão preferencial do ácido aracônico em leucotrienos, que poderia então ativar células T helper<sup>(50)</sup>.

Pacientes afetados podem apresentar hematúria, piúria, proteinúria e um aumento agudo na creatinina plasmática. Um quadro típico de reação alérgica (febre, rash, eosinofilia e eosinofilia) está tipicamente ausente, mas um ou mais desses achados podem estar presentes. Recuperação espontânea geralmente ocorre durante semanas a poucos meses após o término do tratamento.

Não existe evidência que a terapia com corticóides seja benéfica nesse contexto. Entretanto, um curso de prednisona pode ser considerado em pacientes com insuficiência renal que persiste por mais de uma a duas semanas após a retirada do AINE. Esses pacientes devem evitar subseqüentes administrações de AINEs<sup>(51)</sup>.

Tem sido proposto que o uso diário de AINE por um período prolongado pode estar associado com risco aumentado de doença renal crônica, provavelmente devido a necrose papilar, um mecanismo semelhante àquele visto com outros analgésicos<sup>(47)</sup>.

“

Há evidências de que alguns AINEs não seletivos tenham um menor potencial nefrotóxico que os outros AINEs. Baixas doses de aspirina (40 mg/dia) e de ibuprofeno parecem ser seguras, pois inibem menos a síntese de PG renal.

”

### Hepático

Elevações de transaminases são comumente associadas com o uso de AINEs; entretanto, insuficiência hepática é muito rara. Pacientes com AR quando comparados com pacientes com OA, ambos em uso de AINEs, têm um risco dez vezes maior de injúria hepática aguda. Exposição concomitante com outras medicações hepatotóxicas provavelmente aumentam o risco de dano hepático em pacientes com AR<sup>(52)</sup>.

Hepatite tem sido relacionada ao uso do diclofenaco, incluindo também FAN positivo e evidência histológica de hepatite crônica ativa<sup>(53)</sup>.

Recomenda-se a dosagem das enzimas e testes de função hepáticas oito semanas após o início da terapia crônica com AINE. A monitorização sintomática não é suficiente já que sintomas hepáticos são raros. Os AINEs devem ser suspensos nas seguintes situações: aumento das aminotransferases maior que três vezes o valor de normalidade, queda sérica da albumina (sugestivo de defeito de síntese induzido pela droga) ou se o tempo de protrombina estiver prolongado.

### Pulmonar

Os AINEs raramente induzem problemas pulmonares, embora a atual incidência de eventos adversos seja desconhecida. As principais reações pulmonares que podem ocorrer incluem: broncoespasmo (em indivíduos sensíveis a aspirina) e infiltrados pulmonares com eosinofilia<sup>(54)</sup>.

Os infiltrados pulmonares têm uma típica apresentação de: febre, tosse, dispnéia e eosinofilia periférica ab-

soluta. Na avaliação patológica são encontrados granulomas mal definidos com infiltração eosinofílica. Glicocorticóides são necessários ao longo da interrupção da droga e para reversão do processo<sup>(54)</sup>.

### Hematológico

A neutropenia é uma complicação infreqüente com o uso de AINEs, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes. Os AINEs devem ser evitados em pacientes com defeitos plaquetários prévios (secundários a uremia ou doença de von Willebrand) e naqueles com trombocitopenia (contagem < 50.000/μL). AINEs não acetilados ou inibidores seletivos da COX-2 são uma alternativa segura para esses pacientes. AINEs devem ser suspensos no período pré-operatório por um tempo equivalente a quatro a cinco vezes o tempo de meia-vida<sup>(55)</sup>.

### Sistema nervoso central

Os efeitos dos AINEs no sistema nervoso central (SNC) incluem meningite asséptica, psicose e disfunção cognitiva. Esses dois últimos são mais comuns em pacientes idosos, particularmente com o uso da indometacina. Meningite asséptica parece ser mais prevalente em paciente com lúpus eritematoso sistêmico em tratamento com AINEs (em geral, ibuprofeno e naproxeno).

Manifestações oculares por uso de AINEs não tem relevância clínica. Podem ocorrer deposição de cristais da droga na córnea e, raramente, desenvolvimento de edema de córnea. Esse último é reversível, embora possa afetar a visão<sup>(56)</sup>.

### Pele

Várias reações de pele podem ocorrer com o uso de AINEs. Reação severa como a síndrome de Steven-Johnson é incomum. Rash mobiliforme e urticária também são encontradas com o uso desta classe de drogas<sup>(57)</sup>.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Júnior JOL, Serrano SC, Teodoro AL, Dana BA. Os antiinflamatórios não hormonais. *Prática hospitalar* 2007; 51: 173-8.
- Ardoin SP, Sundry JS. Update on anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:221-6.
- Solomon DH. NSAIDs: Mechanism of action. *UpToDate*, June 2007.
- Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. *Primer in the rheumatic diseases*. Ed Arthritis Foudation, Georgia.2001 p. 583-91.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DR. COX-3, a cyclooxygenase 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 15;99(21):13926-31. Epub 2002.
- Brenol JCT, Xavier RM, Marasca J. Antiinflamatórios não hormonais convencionais. *Rev Bras Med* 2000; 57.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG,

- Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9ed. New York: Mc Graw-Hill, 1996:617-58.
- Clements PJ, Paulus HE. Nonsteroidal antirheumatic drugs. In: Kelley, et al (eds). *Textbook of Rheumatology*, 5ed, Philadelphia, WB Saunders, 1997:707-40.
- Schelger SI. General characteristics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Paulus HE, Flerst DE, Drongode's (eds). *Drugs for rheumatic disease*. New York, Churchill. Livingstone, 1987, 203.
- Maher, JF. Analgesic Nephropaty. *Am. J. Med* 1984; 76: 345-348.
- Clive DM & Stoff JF. Renal Syndromes Associated with Nonsteroid Anti-inflammatory Agents. *N. Engl. J. Med* 1984; 310: 563-572.
- Hardaman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10ª ed. cap. 26. S. Paulo: McGraw-Hill, 2002.
- Griec, C.R e Stitzel, R.E. *Farmacologia Moderna com aplicações clínicas*. 6ª ed. cap.36. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- Wolfe MN; Lichtenstein DR; Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Eng J Med* 1999;340:1888-99.
- Papatheodoridis GV; Sougioultzis S; Archimandritis AJ. Effects of Helicobacter pylori and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Peptic Ulcer Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Feb;4(2):130-42.
- Howkey, CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. *Br Med J* 1990;300:278-84.
- Yeormans ND; Tulassay Z; Juhász L; et al. A comparision of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338:719-26.
- Fuchs FD; Wannmacher L. *Farmacologia clínica*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1998:187-93.
- Hawkey CJ: COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999, 353:307-314.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvein TK, Schnitzer TJ: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343:1520-1528.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simons LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, et al.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000, 284:1247-1255.
- Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B: The gastrointestinal safety of the COX-2 selectiveninhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:1725-1733.
- Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, et al.: Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet* 2004, 364:675-84.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, et al.: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002, 347:2104-2110.
- Feldman, MD. NSAIDs (including aspirin): Pathogenesis of gastroduodenal toxicity. *UpToDate* June 2007.
- Estes LL; Fuhs DW; Heaton AH; Butwinick CS. Gastric ulcer perforation associated with the use of injectable ketorolac. *Ann Pharmacother* 1993 Jan;27(1):42-3.
- Wolfe PA; Polhamus CD; Kubik C; Robinson AB; Clement DJ. Giant duodenal ulcers associated with the postoperative use of ketorolac: report of three cases. *Am J Gastroenterol* 1994 Jul; 89(7):1110-1.
- Blot WJ; McLaughlin JK .Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. *J Epidemiol Biostat* 2000; 5(2):137-42.
- Wallace JL; Miller MJ. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. *Gastroenterology* 2000 Aug; 119(2):512-20.
- Fiorucci S; Santucci L; Greslele P; Faccino RM; Del Soldato P; Morelli A Gastrointestinal safety of NO-aspirin (NCX-4016) in healthy human volunteers: a proof of concept endoscopic study. *Gastroenterology* 2003

- Mar; 124(3):600-7.
31. Cryer B; Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999 Jul; 117(1):17-25.
  32. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998 Nov; 93(11):2037-46.
  33. FitzGerald GA. COX-2 and beyond; approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003; London; (2): 879-90.
  34. Schnitzer TJ et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomized controlled trial. *Lancet* 2004. London; (364): 665-74.
  35. Farkouh ME. et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes randomized controlled trial. *Lancet* 2004. London;(364): 674-84.
  36. Saraiva JFK. COX-2 Risco Cardiovascular: efeito molécula ou classe dependente? Phaoenix Comunicação Integrada, 2007. São Paulo: 1-5.
  37. Bombardier C, et AL. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000, Boston; (343): 1520-8.
  38. Silverstein FE, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000, Chicago; (284): 1247-55.
  39. Bresalier RS; Sandler RS; Quan H; Bolognese JA; Oxenius B; Horgan K; Lines C; Riddell R; Morton D; Lanan A; Konstam MA; Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1092-102.
  40. Ott E, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; (125):1481-92.
  41. Valdecoxib. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2004. Geneva;(6):4.
  42. Mandani M et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors versus non selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004. London; (363):1751-6.
  43. Gottlieb S. Warnings issued over COX-2 inhibitors in US and UK. *BMJ*, 2005. London; (330): 9.
  44. US Department of Health and Human Services. NIH halts use of COX-2 inhibitor in large cancer prevention trial. *NIH News* 2004.
  45. FDA statement ou naproxen. Disponível em: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01148.html>
  46. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368:1771.
  47. Rose BD. NSAIDs: Acute renal failure and nephrotic syndrome. *UpToDate*. June 2007.
  48. Huerta C; Castellsague J; Varas-Lorenzo C; Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;(3):531-9.
  49. Braden GL; O'Shea MH; Mulhern JG; Germain MJ. Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2004;(5):1149-53.
  50. Alper AB Jr; Meleg-Smith S; Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002;(5):1086-90.
  51. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; (5):1257-70.
  52. Rostom A; Goldkind L; Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; (5):489-98.
  53. Scully LJ; Clarke D; Barr RJ. Diclofenac induced hepatitis. 3 cases with features of autoimmune chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38(4):744-51.
  54. Goodwin SD; Glenn RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. *Arch Intern Med* 1992; 152(7):1521-4.
  55. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330(18):1287-94.
  56. Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen: report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85(4):214-20.
  57. Solomon DH. NSAIDs: Overview of adverse effects. *UpToDate* June 2007.