

## **Estudos de modelagem molecular e relação estrutura-atividade para o planejamento racional de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores seletivos da COX-2 (coxibes): uma revisão**

Melo, L. M.;\* Souza, P. M.; Cabral, A. G. S.

### **Studies of molecular modeling and structure-activity relationship for the rational design of anti-inflammatory nonsteroidal selective COX-2 inhibitors (coxibs): a review**

**Abstract:** Molecular modeling comprises a tool of great importance, concomitant to the structure-activity relationship, which are fundamental for the discovery and planning of new drugs, as well as for the improvement of prototypes. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most widely consumed pharmacological classes worldwide. Its mechanism of action is the blockade of the enzyme cyclooxygenase (COX-1 and COX-2). Selective NSAIDs for COX-2 are called coxibs. Coxibs became available, exhibiting effective anti-inflammatory action and lower risks of gastrointestinal toxicity when compared to conventional NSAIDs. The objective of this work is to evaluate the literature review, a structure-activity relationship of coxib NSAIDs by molecular modeling studies found in the literature, reporting as clinical evidence of COX-2 inhibitors.

**Keywords:** Molecular modeling; Structure-activity relationship; Ines

**Resumo:** A modelagem molecular compreende uma ferramenta de grande importância, concomitante à relação estrutura-atividade são fundamentais para a descoberta e planejamento de novos fármacos, como também para o aperfeiçoamento de protótipos. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem uma das classes farmacológicas mais consumidas mundialmente, seu mecanismo de ação consiste no bloqueio da enzima cicloxigenase (COX-1 e COX-2). Os AINEs seletivos para a COX-2 são denominados coxibes. Os coxibes tornaram-se disponíveis, apresentando ação anti-inflamatória efetiva e riscos menores de toxicidade gastrointestinal, quando comparados aos AINEs convencionais. O objetivo deste trabalho foi avaliar através de um revisão bibliográfica, a relação estrutura atividade dos AINES coxibes por estudos de modelagem molecular encontradas na literatura, relatando as evidências clínicas dos inibidores da COX-2.

**Palavra chave:** Modelagem molecular; Relação estrutura-atividade; AINEs.

\*Centro Universitário Tabosa de Almeida-ASCES UNITA, Av. Portugal, 584, Bairro Universitário, CEP 55016-901, Caruaru-PE, Brasil.

Leonardo\_melo\_@hotmail.com

# **Estudos de modelagem molecular e relação estrutura-atividade para o planejamento racional de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores seletivos da COX-2 (coxibes): uma revisão**

Leonardo M. Melo,<sup>a,\*</sup> Pamella M. de Souza,<sup>a</sup> Analúcia Guedes S. Cabral <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro Universitário Tabosa de Almeida-ASCES UNITA, Av. Portugal, 584, Bairro Universitário, CEP 55016-901, Caruaru-PE, Brasil.

\* Leonardo\_melo\_@hotmail.com

## **Sumário**

- 1. Introdução**
- 2. Metodologia**
- 3. Planejamento racional de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores seletivos da COX-2 (coxibes)**
  - 3.1 Análise dos estudos de modelagem molecular e relação estrutura atividade (REA)
  - 3.2 Inibidores seletivos da COX-2 e REA
- 4. Conclusões**

## 1. Introdução

Com o desenvolvimento de técnicas orgânicas de síntese, a quantidade de medicamentos disponíveis aumentou significativamente e com isso, os fármacos de origem sintética foram sendo utilizados com maior intensidade.<sup>1</sup> O planejamento de novos candidatos protótipos deve ser criterioso, sendo de fundamental importância para a pesquisa e desenvolvimento.<sup>2</sup> Um dos mais importantes avanços no planejamento e descoberta de novos fármacos, nos últimos anos, tem sido a utilização da modelagem molecular.

De acordo com a International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), a modelagem molecular pode ser descrita como a investigação das estruturas e das propriedades moleculares pelo uso de química computacional e técnicas de visualização gráfica, com o objetivo de fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias.<sup>3</sup> A modelagem molecular é uma importante ferramenta não só para a descoberta e planejamento de novos fármacos, mas também para otimização de protótipos conhecidos.<sup>4</sup>

Na cadeia de inovação de fármacos, a otimização é realizada a partir da caracterização das contribuições farmacofóricas de toda a estrutura, a fim de se orientar para a modificação molecular. Através da modelagem molecular, podem-se obter informações específicas sobre o composto alvo, como o potencial eletrostático, por exemplo, que podem influenciar sobre a interação com o receptor. Por esse mecanismo de planejamento é possível mimetizar o comportamento de sistemas reais através dos métodos computacionais e teóricos.<sup>5</sup>

Os estudos clássicos de relação estrutura-atividade (REA) exigiam a síntese de diversos análogos, estruturalmente relacionados a um composto protótipo, e a realização de sucessivos testes de atividade biológica.<sup>6</sup> As técnicas tradicionais de modificação molecular e REA são, ainda, importantes na descoberta de novos fármacos, no entanto, são dispendiosas e requerem extenso período de investigação, eventualmente bem sucedido.<sup>7</sup>

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) constituem uma das classes farmacológicas mais consumidas mundialmente, reflexo de uma população afetada

pela prevalência de dor crônica. Apesar da eficácia, o uso de AINES é limitado devido à apresentação de efeitos colaterais comuns, principalmente no trato gastrointestinal<sup>8</sup>. O mecanismo de ação dos AINES consiste em inibir especificamente a enzima cicloxigenase. Com a descoberta das duas isoformas da COX, foi comprovado que a COX-1 seria responsável pelos efeitos gastrintestinais citoprotetores e a COX-2 seria responsável em grande parte pelos efeitos inflamatórios.<sup>9</sup>

A indústria farmacêutica passou a investir intensamente na produção de AINES seletivos para COX-2 (coxibes), a fim de se obter medicamentos com ação terapêutica e menor potencial de efeitos colaterais. Os coxibes tornaram-se disponíveis, apresentando ação anti-inflamatória efetiva e riscos menores de toxicidade gastrointestinal, comparativamente aos AINEs convencionais, prometendo solucionar a morbidade associada ao uso prolongado de anti-inflamatórios.<sup>10</sup>

O presente artigo tem como objetivo avaliar através de uma revisão bibliográfica, a relação estrutura atividade dos AINES coxibes por estudos de modelagem molecular encontradas na literatura, relatando as evidências clínicas dos inibidores da COX-2 assim como, a importância dos estudos de modelagem molecular dos fármacos e os aspectos estruturais dos AINES coxibes que os diferencia dos fármacos convencionais.

## **2. Metodologia**

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura narrativa. Elaborou-se uma pesquisa de abordagem teórica em artigos nas bases de dados: SciELO, MedLine, periódicos CAPES, Google Scholar, utilizando-se 20 artigos nacionais, entre eles, dissertações e 13 artigos internacionais, aplicando-se os seguintes descritores: “planejamento racional”, “relação estrutura atividade”, “modelagem molecular”, “AINES coxibes”. Em inglês: “ligands and receptor flexibility”, “molecular modeling”, “Anti-inflammatory”, “cyclooxygenase-2 inhibitors”. Utilizaram-se 4 livros que abordam a temática de farmacologia, em idioma português e inglês, disponível na biblioteca da ASCES-UNITA, publicados entre 2000 e 2012.

### **3. Planejamento racional de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores seletivos da COX-2 (coxibes)**

#### **3.1 Análise dos estudos de modelagem molecular e relação estrutura atividade (REA)**

A modelagem molecular é utilizada no planejamento racional de compostos bioativos, sendo guiada por uma hipótese racional do mecanismo de ação dos fármacos. Por meio da modelagem molecular podem ser estudadas as propriedades estéricas, eletrônicas e físico-químicas, de mecanismo de ação, das relações entre estrutura química, a atividade biológica da relação entre a estrutura e atividade (SAR) e a relação quantitativa entre a estrutura e atividade (QSAR) bem como, as interações fármaco/ligante-receptor dos fármacos.<sup>11</sup>

A literatura descreve que o planejamento de fármacos assessorado por ferramentas computacionais é um dos avanços tecnológicos promitente<sup>12</sup>, uma vez que a modelagem molecular proporciona a construção, visualização ou representação de estruturas moleculares, manipulação e estocagem de modelos moleculares tridimensionais. Deste modo, a modelagem molecular concede informações significativas para o processo de planejamento de fármacos, permitindo a consecução de propriedades específicas que podem interferir na interação com seu receptor, como: o mapa de potencial eletrostático, o logP (coeficiente de partição), o contorno da densidade eletrônica, a refratividade molar e as energias dos orbitais HOMO e LUMO.<sup>13</sup>

A modelagem molecular subdivide-se em três técnicas: baseadas no arranjo topográfico do receptor obtido por informações em 3D da molécula; por meio de uma análise da relação quantitativa entre estrutura e atividade; e por estudo da molécula dos ligantes através de análises que comparam com biomoléculas ativas, e são classificadas pelos seus padrões farmacofóricos e outras informações.<sup>14</sup>

Entretanto, as ferramentas computacionais consistem em recursos de fácil acesso para subsidiar o estudo sobre a interação do fármaco pelo receptor e visualização de estruturas 3D de complexos ligante-macromolécula. Dentre essas ferramentas o Protein Data Bank (PDB) é uma das mais utilizadas.

O PDB consiste em um banco de dados online, mantido no Laboratório Nacional Brookhaven, em Upton, New York, e contém estruturas obtidas através de experimentos de difração de raios-X e de nêutrons em cristais, e de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de milhares de proteínas.<sup>15</sup> As estruturas obtidas no PDB são visualizadas a partir da PyMOL e de outros programas, que consistem em um sistema de visualização molecular que possui a capacidade de produzir imagens estereoscópicas, detalhadas e informativas.<sup>16</sup>

São utilizados também, programas de desenho de moléculas bi e tridimensionais disponíveis e de fácil manuseamento, sendo o ChemBioDraw um exemplo deles. O ChemBioDraw é um software usado para a criação de estruturas químicas para a explanação de uma imagem real com base na química computacional através de desenhos em 3D/2D.<sup>17</sup>

No entanto, o processo de planejamento de fármacos tem grande assessoria de técnicas computacionais e experimentais, tendo importância significativa para se obter através dos resultados conquistados um planejamento racional e o desenvolvimento de fármacos.

No desenho de novos constituintes ligantes, o conhecimento prévio da macromolécula é de grande importância. Assim, a enzima cicloxigenase apresenta duas isoformas designadas por cicloxigenase-1 (COX-1) e cicloxigenase-2 (COX-2).<sup>18</sup> A COX-1 denominada fisiologicamente como constitutiva controla mecanismos fisiológicos do organismo e é encontrada na maior parte dos tecidos para promover a homeostasia. Já a enzima COX-2, classificada indutiva, é formada em resposta a uma diversidade de estímulos pró-inflamatórios.<sup>19</sup>

As diferenças estruturais do sítio ativo das duas isoformas são responsáveis pela diferente inibição das cicloxigenases pelos AINEs clássicos e pelos AINEs seletivos para COX-2.<sup>20</sup> Neste caso, ocorre uma substituição do aminoácido isoleucina que está presente nas posições 434 e 523 da COX-1, pela valina na COX-2, quando se comparada as estruturas de ambas as enzimas, o restante da cadeia de aminoácidos se mostra semelhante.<sup>21</sup>

Através das alterações morfológicas entre as duas isoformas tornou-se possível o planejamento racional de novas classes de anti-inflamatórios não esteroidais, mais nomeadamente os inibidores específicos da COX-2 (coxibes). Com isso, desenvolveu o

conceito que os coxibes impediriam o processo inflamatório através do bloqueio específico da ciclooxigenase 2.<sup>22</sup>

### 3.2 Inibidores seletivos da COX-2 e REA

Os coxibes ligam-se a enzima ciclooxigenase (COX) por meio de pontes de hidrogênio ao aminoácido arginina na posição 513 da cadeia e, desta forma, bloqueiam a ligação dos ácidos graxos sintase no sítio farmacofórico, sendo assim uma inibição por competição onde os coxibes não afetam a função da peroxidase. Os fármacos coxibes possuem uma seletividade maior pela COX-2 do que pela COX-1. Entretanto, a seletividade está exatamente relacionada com a concentração do fármaco, tornando-se capaz de analisar através do cálculo da concentração necessária de fármaco para inibir a COX-1 e COX-2 em 50% (IC<sub>50</sub>).<sup>23</sup>

Estudos demonstraram que o grau de seletividade dos coxibes apresenta-se da seguinte maneira: Lumiracoxibe = Etoricoxibe > Valdecoxibe = Rofecoxibe >> Celecoxibe.<sup>24</sup> Então, estes fármacos representariam potencialmente benefícios quando comparado aos anti-inflamatórios não-seletivos, continuando a eficácia anti-inflamatória, sem o aparecimento dos efeitos indesejáveis consequentes à inibição enzimática não-seletiva.

O celecoxibe, primeiro coxibe aprovado no mundo, é um composto pirazólico diaril substituído, já o valdecoxibe é um derivado isoxazólico diaril substituído, ele torna-se hidrossolúvel para o uso parenteral por acoplamento do ácido propiônico por meio de um grupo amida à sua porção sulfonamida. O etoricoxibe é uma biripiridina monoaril substituída que resulta em uma configuração de três anéis que é sobreponível sobre farmacóforo diaril-heterocíclico. O celecoxibe, valdecoxibe e o pró-fármaco parecoxibe possuem uma porção de sulfonamida que tem risco de reatividade cruzada em pacientes com hipersensibilidade a sulfonamida.<sup>25</sup>

Comumente, os coxibes são bem absorvidos e apresentam-se como substâncias lipofílicas<sup>26</sup>, diminuindo a formação de prostaglandinas nas articulações que é o objetivo do processo inflamatório e atingindo concentrações suficientes no sistema nervoso central tornando-se possível demonstrar efeito analgésico central. Deste



modo, os coxibes passaram a ser predominantemente utilizados no tratamento de processos inflamatórios agudos e crônicos.<sup>27</sup>

Em geral, todos os AINEs coxibes proporcionam alívio para a dor de dente pós-extração, inflamação na osteoartrite e artrite reumatoide, dose dependente. Além disso, foi visto que os coxibes não devem ser usados por pacientes que apresentem acidente vascular cerebral ou doença isquêmica cardíaca.

O Celecoxibe e o Rofecoxibe diminuem a inflamação aguda, crônica e a dor, possibilitando assim, semelhante efeito aos AINEs e maior segurança gastrointestinal.<sup>28</sup> Contudo, continuou-se a síntese de coxibes de uma segunda geração, que integra os seguintes fármacos: Valdecoxibe, Etoricoxibe, Parecoxibe e Lumiracoxibe.

Por meio de 40 equações de QSAR,<sup>29</sup> apresentaram como algoritmos importantes nestas equações a hidrofobicidade (medida pelo ClogP) e os fatores estéricos (medido pelo CMR - calculated molar refractivity). Desta forma, os compostos com melhores seletividades à COX-2 apresentam ClogP = 3,3 (3,2 -5,7) e CMR ≥ 9.

De acordo com esses parâmetros o celecoxibe (ClogP = 4,4; CMR = 9,1) está dentro das condições estéricas e de hidrofobicidade, e o lumiracoxibe (ClogP = 4,7; CMR = 7,7) mesmo que apresente uma maior seletividade pra COX-2, não satisfaz do mesmo modo que o celecoxibe.

Com base na seletividade (>1000) para a COX-2 a partir da disposição de cada molécula com as quatro regiões de interação no sítio de ligação (P1 e P2 = doadores e receptores de H; P3 e P4 = interações hidrofóbicas),<sup>30</sup> foi possível propor um modelo farmacofórico, onde o celecoxibe (seletividade COX-2 = 375 vezes) interage com três dessas regiões (P1, P2 e P3) enquanto que o lumiracoxibe (seletividade COX-2=1428 vezes) liga-se em apenas 2 delas (P1 e P2).<sup>31</sup> Assim, torna-se evidente que as moléculas não necessitam ligar-se as quatro regiões propostas e nem atender aos valores de hidrofobicidade e volume molecular para se ligar a COX-2.

Existem relatos de casos clínicos relacionando o uso de coxibes com lesão renal, onde os pacientes apresentaram falência renal aguda e distúrbios hidroeletrólíticos, sendo que nos mesmos casos os pacientes já eram predispostos ao risco de

nefrotoxicidade induzida por drogas, como: doença cardiovascular e nefropatia preexistente.<sup>32</sup>

Foi avaliada a eficácia dos medicamentos coxibes em dois grandes ensaios clínicos e os riscos dos AINES com implicações gastrointestinais, sendo esses estudos: o Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR), e o Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS). A conclusão foi de que os AINES seletivos para a COX-2 apresentam mais segurança contra efeitos no trato gastrointestinal do que os não seletivos.<sup>33</sup>

De acordo com ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), os coxibes disponíveis no mercado brasileiro são: etoricoxibe e celocoxibe. Os demais fármacos dessa classe terapêutica, especialmente o rofecoxibe, estão relacionados a graves efeitos adversos a nível cardiovascular<sup>34</sup>, como: insuficiência cardíaca, acidentes vasculares cardíacos cerebrais entre outros, efeitos estes que se intensificam em pacientes com antecedentes de risco cardiovascular.<sup>35</sup>

Os ensaios clínicos encontrados na literatura relataram que os coxibes ao inibirem seletivamente a COX-2 não promovem a redução da síntese endógena do tromboxano A<sub>2</sub>, sendo assim, levam a uma cascata de eventos com potencial pró-trombótico, aumentando o risco de afecções cardiovasculares, como o infarto do miocárdio e AVC oclusivo.<sup>36</sup> Outros fatores para o risco cardiovascular também estariam associados aos coxibes, como retenção de sódio e água, elevação da pressão arterial e alterações na formação de prostaglandinas.<sup>37</sup>

A prescrição de coxibes deve ser realizada analisando os possíveis danos que estes podem provocar na saúde da população, o uso deve seguir uma orientação farmacêutica e dependendo da idade e estado imunológico do paciente.<sup>38</sup> Contudo, estudos tem sido realizados para verificar se os determinados eventos discutidos estariam associados a eventos relacionados a dose-efeito ou eventos de classe.

Dessa forma, a ANVISA suspendeu a comercialização dos medicamentos Prexige (Lumiracoxibe) e Arcoxia (Etoricoxibe), dos laboratórios Novartis e Merck Sharp e Dohme respectivamente, após uma série de avaliações que constatou que seus riscos superavam seus benefícios. Ademais, esses e outros coxibes como o Celebra (Celecoxibe), da empresa Pfizer, passaram por uma adequação na bula referente às restrições e tempo de tratamento.<sup>39</sup>

#### **4. Conclusões**

Os estudos de relação estrutura-atividade são de grande importância para a análise de novos fármacos, como os coxibes, que foram desenvolvidos a fim de se obter menos efeitos adversos no trato gastrointestinal que o AINES clássicos desempenharia. Desta forma, a modelagem molecular possibilita a descoberta racional de fármacos por similaridade molecular e complementaridade, com a finalidade de adquirir drogas mais eficientes e seguras.

Os fármacos coxibes tratam-se de uma classe farmacológica que necessita de cautela no momento da sua prescrição, tornando-se fundamental analisar as características individuais do paciente, adaptando uma dose que seja eficaz e segura, pelo menor tempo de tratamento, a fim de melhorar a qualidade da farmacoterapia envolvendo esta classe de medicamentos.

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Gomes, M. J. V. M.; Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em Farmácia Hospitalar, 1ª ed., Editora Atheneu: São Paulo, 2000.
- <sup>2</sup> Martins, F. I.; *Dissertação de Mestrado Em Ciências Farmacêuticas*, Universidade Federal De Goiás, 2009. [[Link](#)]
- <sup>3</sup> Santos, J.L. *et al.* Síntese e modelagem molecular do novo derivado indolinônico como candidato a anti-inflamatório COX-2 seletivo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* **2007**, v. 28, n.2, p.235-240. [[Link](#)]
- <sup>4</sup> Rodrigues, C. R. Processos modernos de desenvolvimento de fármacos: Modelagem molecular. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola* **2001** , nº 3. [[Link](#)]
- <sup>5</sup> Verli, H., Barreiro, E. J. A medicinal chemistry paradigm: ligands and receptor flexibility. *Química Nova* **2005**; 28(1):pp.95-102. [[CrossRef](#)]
- <sup>6</sup> Carvalho I., Pupo M.T., Borges A.D.L., Bernardes L.S.C. Introdução à modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. *Química Nova* **2003**; 26(3):pp.428-38. [[CrossRef](#)]
- <sup>7</sup> Thomas, G.; *Medicinal Chemistry: An Introduction*, Wiley: Chichester, 2000.
- <sup>8</sup> Mendes, R.T. et al. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Revista Brasileira de Reumatologia* [online] **2012**, v.52, n.5, pp.774-782. [[CrossRef](#)]
- <sup>9</sup> Araujo, L. F. *et al.* Eventos Cardiovasculares: Um Efeito de Classe dos Inibidores de COX-2. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **2005**, v. 85, nº 3. [[CrossRef](#)]
- <sup>10</sup> Carvalho, T. L. L. Efeito dos anti-inflamatórios não-esteroidais convencionais e seletivos para cox-2 sobre o reparo ósseo. *Acta Ortopédica Brasileira* **2007**,pp.166-168. [[CrossRef](#)]
- <sup>11</sup> Andrade, C. H.; TROSSINI, Gustavo Henrique Goulart; FERREIRA, Elizabeth Igne. MODELAGEM MOLECULAR NO ENSINO DE QUÍMICA FARMACÊUTICA. *Revista Eletrônica de Farmácia*, [S.l.], v. 7, n. 1, p. 23, abr. **2010**. [[Link](#)]

<sup>12</sup> Tang, Y.; Zhu, W.; Chen, K.; Jiang, H. New technologies in computer-aided drug design: Toward target identification and new chemical entity discovery. *Drug Discovery Today: Technologies | Medicinal chemistry* **2006**, pp.307-313. [[CrossRef](#)]

<sup>13</sup> Santos, J. L. *et al.* Síntese e modelagem molecular do novo derivado indolinônico como candidato a antiinflamatório COX-2 seletivo. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 28, n.2, p.235-240, **2007** [[Link](#)]

<sup>14</sup> Vale, J. K. L.; Estudo do mecanismo do nitrofeniletano na prostaglandina-endoperóxido sintase e relação estrutura-propriedade de nitroderivados. *Dissertação em Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas*. Universidade Federal do Pará, 2011. [[Link](#)]

<sup>15</sup> Brito, M. A. Estudando interações fármaco-receptor com o *Protein Data Bank* (PDB) e programas gratuitos. *Revista Virtual Química*, v.3, nº. 6, **2012**. [[CrossRef](#)]

<sup>16</sup> Grell, L.; Parkin, C.; Slatest, L; EZ-Viz, a Tool for Simplifying Molecular Viewing in PyMOL. *Biochemistry And Molecular Biology Education*, v. 34, nº 6, p. 402–407, **2006**. [[Link](#)]

<sup>17</sup> Narayanaswamy, V. K.; Rissdörfer, M.; Odhav, B. Review on Cambridge Soft ChemBioDraw Ultra 13.0v. *International Journal of Theoretical & Applied Sciences*, v. 5 (2), p. 43-49, **2013**. [[Link](#)]

<sup>18</sup> Kummer, C. L.; Coelho, T. C. R. B. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia* **2002**, v.52(4), p. 498 – 512. [[CrossRef](#)]

<sup>19</sup> Ribeiro, F. V.; Junior, F. H. N.; Sallum, E. A.; Sallum A. W.; Toledo, S.; Casati, M. Z.; Papel dos AINES inibidores seletivos de cox-2 sobre o metabolismo e formação ósseos ao redor de implantes de titânio. Revisão de literatura. *Revista Periodontia* **2007** , v.17, nº 3. [[Link](#)]

<sup>20</sup> Tavares, T. I. A.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde, Ciências Farmacêuticas de Porto, 2012. [[Link](#)]

- <sup>21</sup> Silva, P. C.; Perassolo, M. S.; Suyenaga, E. S. Benefícios e riscos do uso de coxibes. *Revista Eletrônica de Farmácia* **2010**, v.7(2), p.14-33. [[Link](#)]
- <sup>22</sup> H. P. Rang *et al.* Rang & Dale: farmacologia; Tradução de Tatiana Ferreira Robaina *et al.*, Elsevier: Rio de Janeiro, 2007. [[Link](#)]
- <sup>23</sup> Pancote, C. G.; *Dissertação de Doutorado*, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 2009. [[CrossRef](#)]
- <sup>24</sup> Kummer, C. L.; Coelho, T. C. R. B. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia* **2002**, 52: 4, p. 498 – 512 [[CrossRef](#)]
- <sup>25</sup> Laurence, L. B.; Bruce, A. C.; Bjorn, C. K.; As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman, 12ª ed., McGraw-Hill: Rio de Janeiro, 2012.
- <sup>26</sup> Roberts, II L.J.; Morrow, J.D. *Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout*. In: Hardman, J.G; Linbird, L.E; Gilman, A.G.,eds.; Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics., McGraw Hill: New York, **2001**. p. 687-731 [[CrossRef](#)]
- <sup>27</sup> Rouzer, C. A.; Marnett, L. J. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *Journal of Lipid Research* **2009**, 50, p. 29-34. [[PubMed](#)]
- <sup>28</sup> Hawkey, C. J. COX-2 chronology. *Gut* **2005**, 54 (11), p. 1509-1514. [[PubMed](#)]
- <sup>29</sup> Garg R, Kurup A, Mekapati SB, Hansch C. Cyclooxygenase (COX) inhibitors: a comparative QSAR study. *Chem Ver* **2003**; 103:703-31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>30</sup> Rodrigues CR, Veloso MP, Verli H, Fraga CAM, Miranda ALP, Barreiro EJ. Selective pghs-2 inhibitors: a rational approach for treatment of the inflammation. *Curr Med Chem* **2002**; 9:1867-85. [[PubMed](#)]
- <sup>31</sup> Blobaum AL, Marnett LJ. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *J Med Chem* **2007**; 50(7):1425-38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- <sup>32</sup> Perazella MA, Tray K - Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A pattern of nephrotoxicity similar to traditional nosteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, **2001**. [[PubMed](#)]
- <sup>33</sup> Fitzgerald GA, Patrono C - The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *N Engl J Méd*, **2001**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>34</sup> Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da enzima COX-2: risco de eventos cardiovasculares. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/alerta-snvs-anvisa-nuvig-ufarm-n-4-de-9-de-novembro-de-2006/33868/pop up? 101 INSTANCE FXrpx9qY7FbU viewMode=print& 101 INSTA NCE FXrpx9qY7FbU languageId=pt BR](http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/alerta-snvs-anvisa-nuvig-ufarm-n-4-de-9-de-novembro-de-2006/33868/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR)> Acesso em: 22 de novembro de 2016.
- <sup>35</sup> Antman, E. M. *et al.* Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Circulation* **2007**, 115, p. 1634-1642. [[PubMed](#)]
- <sup>36</sup> Roeffer, R. Inibidores da COX-2 e Riscos Cardiovasculares. *Boletim Farmacoterapêutica* **2004**, Ano 09, nº05. [[Link](#)]
- <sup>37</sup> Monteiro, E. C. A. *et al.* Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). *Revista Temas de Reumatologia Clínica* **2008**, São Paulo, v. 9, nº. 2. [[Link](#)]
- <sup>38</sup> Silva, M. G.; LOURENÇO, E. E. Uso indiscriminado de antiinflamatórios em Goiânia-GO e Bela Vista-GO. *Revista Científica do ITPAC* **2014**, Araguaína, v.7, nº 4, Pub.9. [[Link](#)]
- <sup>39</sup> Anvisa cancela registro dos antiinflamatórios Prexige e Arcoxia. Disponível em: <http://www.news.med.br/p/pharma-news/24375/anvisa-cancela-registro-dos-antiinflamatorios-prexige-e-arcoxia.htm>>. Acesso em: 16 março 2017.