

Anti-inflamatórios não esteroidais: uma revisão narrativa

Non-steroidal anti-inflammatory drugs: a narrative review

Emily Meireles Gonçalves; Luciana Souza Guzzo*

Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares, Governador Valadares-MG, Brasil.

Autor correspondente: Luciana Souza Guzzo Costa (ORCID 0000-0002-0744-9375)

E-mail: luciana.guzzo@ufff.br

Data de Submissão: 21/05/2024; Data do Aceite: 21/10/2024.

Citar: GONÇALVES, E. M.; GUZZO, L.S. Anti-inflamatórios não esteroidais: uma revisão narrativa. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, v. 7, n. 1, p. 33 - 48, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.1-4>

RESUMO

A busca de novos compostos anti-inflamatórios, mais eficazes e seguros, é estimulada pelo interesse de mercado da indústria farmacêutica mundial. Os anti-inflamatório não esteroidais (AINEs) são fármacos que agem inibindo as ciclo-oxigenases (COXs) e além das atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética, apresentam várias atividades farmacológicas descritas na literatura. O presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre os usos e potenciais usos dos AINEs. Buscou-se estudos presentes nas bases de dados Pubmed, Scielo e LILACS e selecionou-se aqueles que estavam alinhados ao tema e objetivo deste estudo. Estudos mostram o uso dos AINEs como analgésico e no tratamento da osteoartrite e da aspirina como antiagregante plaquetário. Os AINEs também apresentam potencial para serem usados na inibição da contração uterina, no tratamento do câncer e algumas doenças neurodegenerativas e transtornos do neurodesenvolvimento. A expectativa é que, no futuro, desenvolva-se novos AINEs devido ao potencial clínico desses medicamentos, que representam uma área promissora para a indústria farmacêutica, fazendo-se necessário o investimento em pesquisas que almejem a minimização dos efeitos colaterais e otimização da eficácia desses fármacos.

Palavras-chave: AINEs; Coxibes; Ciclo-oxigenases.

ABSTRACT

The search for new, more effective and safer, anti-inflammatory drugs is stimulated by the market interest of the global pharmaceutical industry. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are agents that act by inhibiting cyclooxygenases (COXs) and, in addition to their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities, they have several pharmacological activities described in the literature. This article aims to carry out a narrative review on the uses and potential uses of NSAIDs. We searched for studies present in the Pubmed, Scielo and LILACS and selected those were according to the theme and objective of this study. Studies show the use of NSAIDs as analgesic and in the osteoarthritis treatment and aspirin as an antiplatelet agent. NSAIDs also have the potential to be used as an inhibitor of uterine contraction and in the treatment of cancer and some neurodegenerative diseases and neurodevelopmental disorders. The expectation is that, in the future, new NSAIDs will be developed due to the clinical potential of these drugs, which represent a promising area for the pharmaceutical industry, making it necessary to invest in research that aims to minimize side effects and optimize the effectiveness of these drugs.

Keywords: NSAIDs; Coxibs; Cyclooxygenases.

INTRODUÇÃO

A inflamação é um componente complexo e necessário de defesa a estímulos biológicos, químicos ou físicos, que tem como objetivo eliminar a fonte inicial da lesão tecidual e suas consequências. Ela opera como uma resposta vascular e celular a algo que o organismo identifica como um elemento agressor. A inflamação é geralmente dividida em fase aguda e crônica, embora haja uma sobreposição entre esses processos. A fase aguda é mediada por citocinas e proteínas de fase aguda, com o objetivo de remover o estímulo inflamatório ou células danificadas pela lesão e iniciar a cicatrização. A fase crônica, por sua vez, é resultado da persistência da inflamação, seja ela causada por exposição prolongada a estímulos inflamatórios ou por uma reação inadequada a moléculas próprias. Na fase crônica as populações de células imunológicas ativas mudam, podendo ocorrer dano tecidual e fibrose. A cronicidade da inflamação pode contribuir para várias doenças, incluindo artrite, asma, aterosclerose, doenças autoimunes, diabetes e câncer, além de Parkinson, Alzheimer, Huntington, esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica (GERMOLEC et al., 2018; GHASEMI et al., 2019).

A busca de novos compostos analgésicos e anti-inflamatórios mais potentes, eficientes e menos tóxicos, é estimulada pelo interesse de mercado da indústria farmacêutica mundial (ETIENNE et al., 2021). Dois principais fatores são determinantes nesse interesse: primeiramente, compostos analgésicos ou anti-inflamatórios, tais como, opioides, anti-inflamatórios esteroidal (AIEs) e não esteroidais (AINEs), ainda apresentam uma variedade de efeitos colaterais abrindo espaço para novos e mais seguros compostos (BINDU et al., 2020); e em segundo lugar, o mercado internacional desses medicamentos é estimado em vários bilhões de dólares (ETIENNE et al., 2021). Os avanços da fisiologia e biologia molecular, bem como um melhor entendimento da complexidade e da multifatorialidade que norteia o

processo inflamatório, fez com que surgisse uma nova premissa de planejamento racional de candidatos à fármacos anti-inflamatórios, que pudessem atuar, concomitantemente, em mais de um alvo molecular e, preferencialmente, em vias bioquímicas distintas associadas a uma mesma fisiopatologia, como uma forma mais eficiente de se modular a patogênese da inflamação (KNOWLES, 2014).

Os AINEs são fármacos amplamente utilizados no tratamento de inflamação e dor. Eles agem inibindo as ciclo-oxigenases (COXs) (VANE, 1971), isoenzimas envolvidas na síntese de eicosanoides (SMITH et al., 1991). Os eicosanoides principais são as prostaglandinas (PGs), os leucotrienos (LTs) e os tromboxanos (TXs), os quais são formados a partir do ácido araquidônico presente em fosfolípidios de membrana. O araquidonato é liberado dos fosfolípidios pelas lípases, principalmente pela fosfolipase A2 (PLA₂) e após mobilização é oxigenado por vias distintas. A via da COX leva à formação de PGs, TXs, lipooxigenase (LOX), LTs e lipoxinas. São conhecidas três isoformas da COX: COX-1, COX-2 (XIE et al., 1992) e COX-3 (CHANDRASEKHARAN et al., 2002).

A COX-1 é constitutivamente expressa, tem papel na homeostasia dos tecidos, gerando prostanoídes (PGs e TXs) envolvidos na manutenção e na citoproteção gástrica, agregação plaquetária, regulação do fluxo sanguíneo renal e contração uterina (BELLÓ et al., 2015; BRZOZOWSKI et al., 2005). Já a COX-2 é a forma induzida, ou seja, sua expressão é estimulada em várias células por estímulos inflamatórios (FENG et al., 1993). Todavia, COX-2 também está presente nos rins e no sistema nervoso central (SNC), onde é expressa constitutivamente. Acredita-se então, que o efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético dos AINEs não seletivos seja devido principalmente à inibição de COX-2 (MITCHELL et al., 1993; SEIBERT et al., 1994), enquanto os efeitos de irritação, ulceração e hemorragia gástrica e de toxicidade renal seja mediado pela inibição da COX-1 (MASFERRER et al.,

1994; CRYER, KIMMEY, 1998; LAINE, 2002). A COX-3 deriva do mesmo gene da COX-1 e está localizada, predominantemente, no coração e no córtex cerebral (BAZAN, FLOWER, 2002; BOTTING, 2003). O papel da COX-3 ainda não é claramente elucidado, mas estudos mostram que essa enzima é um alvo potencial para o tratamento da inflamação, dor e febre (BISWAS et al., 2023).

Os AINEs não seletivos podem causar danos no trato gastrointestinal por inibirem a COX-1 e, conseqüente, a formação de PGE₂ e PGI₂, prostanoídeos envolvidos na inibição da secreção ácida e aumento de secreção de muco gastrointestinal (BAIGENT, 2013). A partir de 1998, chegaram no mercado os primeiros AINEs inibidores seletivos da COX-2 (Coxibes), que se mostraram eficazes como anti-inflamatórios e analgésicos, com a promessa de reduzir os efeitos gastrointestinais associados ao uso dos AINEs não seletivos (MENDES et al., 2012). Entretanto, devido ao aumento dos riscos tromboembólicos associados ao uso dos Coxibes (JÜNI et al., 2004; PEDROSO, BATISTA, 2017), em 2004 o rofecoxibe (Vioxx®), foi voluntariamente retirado do mercado pela Merck e em 2005 o valdecoxibe (Bextra®) também foi retirado (MENDES et al., 2012). Atualmente, apenas o celecoxibe (Celebra®) e o etorocoxibe (Arcoxia®) são comercializados no Brasil com retenção de receita e indicação dos riscos de complicações cardiovasculares (BRASIL, 2019).

Embora muitas revisões abordem os AINEs seletivos e não seletivos, efeitos colaterais e atividades farmacológicas desses, nenhum trabalho aborda tais efeitos, sob a perspectiva de desenvolvimento de novos AINEs e da expansão do uso dessa classe farmacológica em outras patologias. Diante disso, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre AINEs, abordando usos e potenciais usos farmacológicos desses.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa

da literatura dos estudos sobre os usos e potenciais usos farmacológicos dos AINEs. A revisão foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scielo e LILACS. Na estratégia de busca foram utilizados os descritores, anti-inflamatório não esteroidal, ciclo-oxigenase, inibidores da ciclo-oxigenase e Coxibes, bem como os referidos termos em inglês, a saber, non steroidal anti-inflammatory, cyclooxygenase, cyclooxygenase inhibitors and Coxibs. Os descritores foram associados aos operadores booleanos AND e OR, de modo a obter artigos mais pertinentes ao tema proposto. Após a leitura do título e resumo foram excluídas publicações que não estavam alinhadas ao tema e objetivo. Inicialmente, os artigos foram selecionados a partir do título e resumo e, posteriormente, pela leitura do texto completo. Foram incluídos os artigos que disponibilizassem o texto completo, na versão on-line, em português e/ou inglês publicadas até o mês de novembro de 2023, que contribuíssem para a resposta da pergunta da pesquisa.

RESULTADOS

1. USO DOS AINEs COMO ANALGÉSICO

Segundo Lamontain et al. (2019), quando se trata de um processo inflamatório os sinais clássicos são rubor, calor, edema, dor e, ocasionalmente, perda da função do tecido afetado. Esses sintomas resultam da ação de mediadores inflamatórios, como por exemplo, óxido nítrico, aminas biogênicas (histamina e serotonina), bradicinina, PGs e LTs.

Os AINEs exercem suas ações anti-inflamatória e analgésica, predominantemente periférica, ao inibir as COX-1 e 2, impedindo assim a formação das PGs e TXs, mediadores prostanoídeos responsáveis pelos sinais da inflamação, a saber, dor, vasodilatação e febre (REHMAN et al., 2018; KHOULY et al., 2021).

As PGE₂ e PGI₂ sensibilizam os nociceptores, isto é, não provocam dor de modo direto, porém, potencializam a resposta nociceptiva produzida por bradicinina

e histamina (FERREIRA, VANE, 1979; GRANGEIRO et al., 2008). Dessa forma, ao inibir a formação dos prostanoídes, os AINEs têm efeito analgésico (REHMAN et al., 2018; KHOULY et al., 2021).

Os AINEs demonstram eficácia no gerenciamento da dor de intensidade leve a moderada, apresentando um perfil de segurança aceitável. O efeito analgésico pode ser observado tanto com o uso isolado dos AINEs, quanto em combinação com outros medicamentos (FIGUEIREDO, ALVES, 2015).

Estudos mostram que o paracetamol quando adicionado ao tratamento pós cirúrgico em pacientes em uso de morfina, causa uma redução significativa no consumo de morfina e dos efeitos colaterais associados ao uso da morfina, como náuseas e vômitos (MAUND et al., 2011).

Com relação à dor aguda pós operatória, moderada a intensa, o parecoxibe, administrado por via intravenosa, apresentou efeito analgésico superior ao da morfina 4 mg e efeito semelhante ao cetorolaco 30 mg, quando usado em cirurgias odontológicas, ortopédicas e ginecológicas (CHEER, GOA, 2001).

Segundo Cepeda et al. (2005), os opioides orais quando administrados sozinhos não apresentam resultados satisfatórios para o tratamento de dores agudas de origem odontológica, por isso, os AINEs são uma melhor escolha nesses casos, apresentando efetividade e segurança aos pacientes. Estudos ainda ressaltam, que os opioides apresentam eficácia relativamente menor em dores de origem odontológica e devem ser usados apenas em casos que os AINEs sejam contraindicados (CEPEDA et al., 2005; ONG et al., 2007; PAIVA-OLIVEIRA et al., 2011).

Os inibidores seletivos de COX-2 não só têm grande importância como anti-inflamatórios como o seu uso como analgésico é muito promissor. Estudos demonstram que os Coxibes exercem efeito hipalgésico (FRANCISCHI et al., 2002), por meio da

participação de peptídeos endógenos (FRANÇA et al., 2006), abrindo portas para vários estudos que busquem a caracterização desse efeito e o uso desses fármacos como analgésicos.

2. USO DOS AINES NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

A osteoartrite (OA) é um distúrbio articular comum e é a segunda maior causa de incapacidade permanente em adultos. No Brasil, é a quarta causa mais comum que acomete os indivíduos em afastamento no trabalho, atingindo cerca de 27% da população (BARENCO et al., 2023). Cerca de 60% das pessoas com mais de 65 anos apresentam sintomas relacionados à OA, como dor nas articulações, que é exacerbada pela atividade e aliviada pelo repouso, rigidez transitória e mobilidade reduzida (BERENBAUM et al., 2018, COOPER et al., 2019).

A OA possui uma influência significativa de fatores genéticos e, em sua maioria, tem a sobrecarga mecânica como um desencadeador do processo lesivo da cartilagem. Esse cenário tende a evoluir para um ciclo inflamatório vicioso, contribuindo para a perpetuação da deterioração articular. O tratamento da OA pode direcionar-se tanto para a sobrecarga mecânica, que resulta na lesão articular, quanto para o ciclo inflamatório que perpetua essa lesão, atuando em um ou vários estágios dessa cascata (DE REZENDE, GOBBI, 2009).

No que diz respeito ao tratamento farmacológico é recomendado o uso do paracetamol oral como primeira linha, na dor leve à moderada e, na ausência de resposta, a substituição ou associação de outros AINEs por via oral, como o ibuprofeno, ou adição do naproxeno. Na presença de contraindicação aos AINEs, recomenda-se o uso de opioides (BRASIL, 2017).

Estudos mostram que inibidores seletivos da COX-2, como o etoricoxibe, apresenta-se como um tratamento eficaz para a OA, principalmente quando comparado aos opioides. Deve-se atentar para o uso

diário a longo prazo de AINEs, bem como a presença de comorbidades nestes pacientes, devido ao aumento no risco de surgimento de eventos adversos (DA COSTA et al., 2021).

3. USO DA ASPIRINA COMO ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO

As primeiras evidências da importância do equilíbrio entre TXA_2 e PGI_2 surgiram de estudos com a aspirina. As plaquetas contêm apenas COX-1 e quando ativadas produzem TXA_2 que tem efeito pró-agregante plaquetário e vasoconstritor. Já o endotélio possui tanto COX-1 quanto COX-2, as quais produzem PGI_2 que causa vasodilatação e inibição da agregação plaquetária. A aspirina, um AINE não seletivo, inibe a COX de forma irreversível, por meio da acetilação do sítio ativo da enzima. Dessa forma, inibe a formação de PGI_2 no endotélio e TXA_2 nas plaquetas. As células endoteliais sintetizam novas COX em poucas horas, já as plaquetas, por serem anucleadas, são incapazes de sintetizar novas COX-1, necessitando de substituição por novas plaquetas pela medula óssea, o que leva aproximadamente 10 dias. Dessa forma, a aspirina inibe a formação de TXA_2 pelas plaquetas com pouco efeito na produção de PGI_2 pelas células endoteliais levando a um efeito final anti-trombótico e vasodilatador (NYMAN et al., 1992; RICCIOTTI, FITZGERALD, 2011). Por esse efeito, o uso crônico da aspirina, em pequenas doses diárias, é indicado na trombopprofilaxia.

4. OUTROS POTENCIAIS USOS DOS AINES

Uso dos AINEs em gestantes

Além das atividades anti-inflamatória e analgésica, outros efeitos dos AINEs já foram relatados, tal como o uso de aspirina em gestantes, diminuindo os riscos da pré-eclâmpsia e aumentando o peso dos neonatos (COOMARASAMY et al., 2003), prevenção de nascimento de bebês prematuros, por inibição da produção de PG, a qual induz a contração uterina

(SAWDY et al., 1997).

Foi demonstrado que a expressão da COX-2 aumenta significativamente antes do início do trabalho de parto, enquanto a expressão da COX-1 permanece inalterada (SLATER et al., 1999), indicando um papel da COX-2 na indução do trabalho de parto. Possivelmente, a inibição seletiva da COX-2 iniba o trabalho de parto prematuro de maneira mais eficaz e com menos efeitos adversos (REINEBRANT et al., 2015).

Os AINEs, são capazes de auxiliar na inibição das contrações uterinas, o que pode postergar o parto e permitir a administração de corticoide à mãe, auxiliando no amadurecimento dos pulmões fetal, havendo assim mais tempo para que haja o desenvolvimento do feto. No entanto, o uso dos AINEs, deve ser monitorado, pois podem também ter efeitos adversos no coração, pulmões e rins do feto, principalmente, se administrados após a 30ª semana de gestação, devido ao risco de fechamento prematuro do ducto arterial e, conseqüente, redução do líquido amniótico. Portanto, no caso de uso indispensável de AINEs após a 30ª semana de gestação, deve-se realizar o monitoramento constante da circulação fetal e líquido amniótico por meio da ultrassonografia (SILVA et al., 2014; REINEBRANT et al., 2015; LIMA et al., 2020).

Considerando o uso da aspirina, sua administração deve ser suspensa antes do parto com a finalidade de evitar complicações, como prolongamento do trabalho de parto e hemorragia, e devido sua excreção ocorrer no leite materno (PEDROSO, BATISTA, 2017). O sulindaco, a nimesulida e o celecoxibe, têm sido propostos para a prevenção do parto prematuro, esperando-se menos efeitos colaterais fetais e maternos (ANTONUCCI et al., 2012).

Os AINEs seletivos da COX-2, não apresentam efeitos teratogênicos, mas se administrados tardiamente na gestação podem induzir efeitos deletérios renais e cardíacos. Assim sendo, a recomendação do uso desses fármacos deve ser realizada com cuidado

pelo prescritor. Quando utilizados, devem ter sua administração interrompida entre 28 e 32 semanas até o final da gestação (ARAGÃO, TOBIAS, 2019).

Uso dos AINEs no tratamento do câncer

O câncer tem origem multifatorial, podendo ser associado ao estilo de vida e estresse ambiental. Os principais fatores de risco relacionados ao câncer, incluem infecções crônicas, obesidade, dieta, poluentes e radiações ambientais, os quais apresentam em comum o desenvolvimento de um processo inflamatório (ANAND et al., 2008).

A inflamação pode manifestar-se de forma aguda, com duração breve, ou assumir caráter crônico, persistindo por um período prolongado e associando-se a diversas patologias, incluindo o desenvolvimento de câncer (GUO et al., 2017).

Estudos têm sugerido uma conexão entre a inflamação crônica e o câncer e é possível observar a presença de mediadores inflamatórios e alterações na homeostase tecidual nos tecidos tumorais, assemelhando-se aos fenômenos observados nas respostas inflamatórias crônicas (GUO et al., 2017; ZAPPAVIGNA et al., 2020). Além destes fatores, a resistência à apoptose, que é um processo de ativação de vários eventos moleculares que levam à morte celular programada (REED, 2000), juntamente com a angiogênese são marcos importantes para a progressão tumoral (HANAHAN, WEINBERG, 2000).

Os níveis elevados de PGs têm sido associados ao câncer de mama. Estudos apontam que níveis elevados de PGE₂ e PGF estão associados ao prognóstico negativo das pacientes (ROLLAND et al., 1980; HOWE, 2007; YIN et al., 2016).

Foi observada a expressão de COX-2 em uma série de tumores, estando envolvida no processo de carcinogênese e inibição da apoptose. Além disso, o aumento da expressão de COX-2 em pacientes com câncer tem sido relacionado ao desenvolvimento de

metástases, menor sobrevida e maior grau de invasão vascular (LA ROCA, 2013). Howe (2007) observou que há uma super expressão de COX-2 em cerca de 40% dos casos de carcinoma invasivo de mama e em tumores *in situ* de carcinoma ductal pré-invasivo. La Roca (2013) ainda ressalta que, os tumores colorretais, gástricos e esofágicos, tanto em animais de experimentação como em humanos, expressam altos níveis de COX-2.

Estudos mostram que os AINEs podem reduzir os riscos de desenvolvimento de câncer (BARON, 2003; MORGAN, 2004), por inibirem a síntese de PGs e, conseqüentemente, inibirem a angiogênese e divisão celular e por induzirem à apoptose (JÄNNE, MAYER, 2000; THUN et al., 2002).

Dessa forma, os efeitos de inibição da proliferação celular, indução da apoptose, imunomodulação, regulação do microambiente tumoral, anti-angiogênese e ressensibilização de outros medicamentos anti-tumorais, podem contribuir para o efeito anticarcinogênico dos AINEs (GRÖSCH et al., 2006; LI et al., 2018).

Os inibidores seletivos da COX-2 demonstraram ter efeitos anti-tumorais potentes, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, com propriedades quimiopreventivas observadas em modelos animais de câncer de cólon, bexiga e mama (MUBEEN, 2011). O celecoxibe vem sendo testado em ensaios clínicos, como medicamento único ou em associações para o tratamento de uma grande variedade de carcinomas. Contudo, os estudos ainda se mostram inconclusivos quanto ao seu uso (LI et al., 2018; YI et al., 2018).

Em estudos realizados *in vitro*, a inibição da COX-2 apresentou resultados promissores para a supressão do desenvolvimento de câncer de pele não melanoma. Entretanto, pesquisas realizadas *in vivo* chegaram a resultados conflitantes, indicando a necessidade de maiores estudos acerca do assunto (BUTLER et al., 2005; ELMETS et al., 2010).

Estudos clínicos apontam a atividade antitumoral apresentada pelos AINEs (WADDELL, LOUGHRY, 1983; KUNE et al., 2007) e que seu uso em longo prazo é capaz de reduzir a incidência de câncer colorretal, esofágico, mamário e pulmonar (WANG, DUBOIS, 2006; ZHANG et al., 2018). Adicionalmente, estudos epidemiológicos apontam que indivíduos com câncer colorretal e pulmonar que fizeram uso de AINEs apresentaram incidência e taxa de mortalidade mais baixas em comparação àqueles que não utilizaram tais medicamentos (DE GROOT et al., 2007; LI et al., 2018). Estes resultados posicionam os inibidores seletivos da COX-2 como candidatos promissores para terapias e prevenção do câncer (GRÖSCH et al., 2006).

Em outra perspectiva, estudos *in vitro* demonstraram que ao direcionar geneticamente o eixo COX-2/PGE₂ em células cancerígenas, há uma maior regulação espontânea da neoplasia, resultando na alteração do microambiente tumoral para torná-lo mais propenso às respostas de bloqueio do ponto de controle imunológico. Além disso, as pesquisas indicam que a abordagem terapêutica direcionada ao eixo COX-2/PGE₂ também aprimora a eficácia da imunoterapia (PELLY et al., 2021).

Uso dos AINEs no tratamento de doenças neurodegenerativas e transtornos do neurodesenvolvimento

As vias inflamatórias desempenham um papel significativo na patogênese de várias doenças do SNC, como epilepsia, esclerose múltipla e doença de Alzheimer. Essas vias são conhecidas por serem ativadas em resposta a eventos como infecção neurológica, acidente vascular cerebral isquêmico, estado epiléptico e lesão cerebral traumática (GLASS et al., 2010). No cérebro os principais participantes da resposta inflamatória são elementos celulares residentes, como micróglia e astrócitos, que demonstram forte ativação e produzem diversos mediadores inflamatórios (PERRY, HOLMES, 2014).

Na doença de Parkinson há uma neurodegeneração no SNC, levando a sintomas motores, como alteração de marcha, tremores, rigidez, lentidão dos movimentos voluntários e instabilidade postural. Tais sintomas são decorrentes, principalmente, da degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, resultando na depleção da dopamina e nas manifestações motoras desta doença (BASSANI et al., 2015; GOSWAMI et al., 2017).

Apesar da inflamação favorecer a recuperação dos neurônios lesados, os mecanismos neuroinflamatórios ativados cronicamente contribuem para a cascata de eventos, que leva à degeneração neuronal na doença de Parkinson (SILVA, 2014; BASSANI et al., 2015).

O papel fisiológico das COX-1 e 2 vem sendo descrito em distúrbios neurológicos, como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, epilepsia e acidente vascular cerebral (WARNER, MITCHELL, 2004; VIJITRUTH et al., 2006).

Já foram relatados os benefícios dos AINEs no tratamento de doenças neurológicas, como a doença de Alzheimer, por prevenirem a produção da proteína β-amiloide e reduzir a inflamação causada pela deposição dessa proteína no cérebro (MCGEER, MCGEER, 2003; WEGGEN et al., 2007).

Em processos patofisiológicos, tais como o transtorno do estresse pós traumático e a Doença de Alzheimer, os níveis de expressão da COX-2 aumentam significativamente na micróglia e astrócitos, contribuindo para um quadro neuroinflamatório (TEMEL, KAHVECI, 2010). Woodling et al. (2016), utilizando um modelo de doença de Alzheimer em camundongos, mostraram que a inibição da COX-2 resulta no aumento dos níveis de neurotransmissores, como dopamina e noradrenalina. Além disso, observou-se nesse estudo, que essa intervenção previne os déficits de memória em animais submetidos a uma tarefa comportamental de discriminação de objetos (WOODLING et al., 2016). Em consonância com

essa observação, pesquisas em seres humanos têm revelado níveis elevados de produtos derivados da COX-2 no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes diagnosticados com Alzheimer (COMBRINCK et al., 2006), sugerindo assim, contribuição dessa enzima na patogênese das doenças neurodegenerativas.

Nesse contexto, pesquisas indicam que a utilização de inibidores de COX-2 reduz o comportamento tipo-ansioso em animais, conforme estudado por Gamble-George et al. (2016), sugerindo que esses inibidores podem representar uma abordagem inovadora ou estratégia de tratamento para transtornos afetivos, como depressão e ansiedade. Além disso, em animais expostos a desafios inflamatórios, os inibidores de COX demonstraram efeitos neuroprotetores (GAMBLE-GEORGE et al., 2016; LIMA, 2022).

Os inibidores seletivos da COX-2 conseguem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), alcançando o SNC em concentrações capazes de inibir a atividade da enzima COX-2 em seres humanos (DEMBO et al., 2005).

Ao longo das últimas décadas, várias pesquisas têm se concentrado no uso de Coxibes como uma estratégia na terapia antiepiléptica, aprofundando ainda mais a compreensão da relação entre as PGs e o desenvolvimento das crises (RENNER et al., 2010). Jung et al. (2006) sustentam a ideia de que a inibição da COX-2 pode ter um efeito preventivo na epileptogênese. Eles constataram que o uso de celecoxibe resultou em uma redução na frequência e na duração das crises convulsivas recorrentes espontâneas em ratos após o *status epilepticus*. Adicionalmente, o tratamento com celecoxibe foi eficaz na prevenção da perda neuronal. Tais achados sugerem um papel terapêutico dos Coxibes na epilepsia (JUNG et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2008).

Estudos adicionais mostram que inibidores seletivos da COX-2, como o celecoxibe, mostram eficácia no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos, como esquizofrenia e distúrbio obsessivo-compulsivo,

além de distúrbios do neurodesenvolvimento, como transtorno do espectro autista (SETHI et al., 2019). Essas descobertas sugerem que os distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos têm um componente inflamatório, indicando que o tratamento com AINEs seletivos para COX-2 pode aliviar os sintomas associados a essas condições.

Embora haja evidências de benefícios do uso de AINEs no tratamento de doenças neurodegenerativas, esses não conseguem interromper a progressão dos estágios da doença. Além disso, o emprego desses anti-inflamatórios não é recomendado como tratamento principal, devido aos seus efeitos adversos (GUIMARÃES et al., 2018).

5. O FUTURO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Além da expansão do uso dos AINEs para o tratamento de outras patologias, é possível desenvolver inibidores específicos da 5-LOX, bem como antagonistas específicos das PGs e dos LTs. A LOX leva à formação dos LTs, os quais estão envolvidos no processo inflamatório por apresentarem ações quimiotática e por aumentar a permeabilidade vascular (CALDER, 2006; PERINI et al., 2010).

Outra alternativa promissora seria o desenvolvimento de inibidores seletivos de COX-3. Essa enzima é inibida por vários AINEs e essa inibição pode representar o mecanismo central pelo qual esses fármacos exercem seus efeitos anti-inflamatório, analgésico e antipirético. Chandrasekharan et al. (2002) avaliaram a inibição das COX-1, 2 e 3 por diferentes AINEs e observaram que, dentre os fármacos avaliados, o diclofenaco foi o inibidor mais potente da COX-3 e que o paracetamol, a dipirona, o diclofenaco, a aspirina e o ibuprofeno inibiram preferencialmente a COX-3 em relação às COX-1 e 2. O paracetamol mostra pequena inibição das COX-1 e 2, entretanto, devido à sua lipofilicidade, atravessa a BHE e induz efeitos como analgesia e hipotermia em camundongos, ações atribuídas à

inibição da COX-3 no SNC (Botting, Ayoub, 2005). Já o diclofenaco e o ibuprofeno são inibidores potentes da COX-3, no entanto, sua ação é limitada a culturas de células *in vitro* mostrando níveis insignificantes no cérebro, devido à sua alta polaridade e incapacidade de cruzar a BHE (BISWAS et al., 2023).

Botting (2003) ressalta que a ação antipirética da aspirina e a ação analgésica do diclofenaco parecem ser mediadas pela inibição da COX-3 no cérebro e pela inibição da COX-1 no sistema nervoso periférico. O papel da COX-3 ainda não é claramente elucidado, mas estudos mostram que essa enzima é um alvo potencial para o tratamento da inflamação, dor e febre havendo necessidade de mais pesquisas e estudos clínicos acerca do tema (BISWAS et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos de inflamação apesar de já bem definidos em diversas patologias, ainda tem muito a ser desvendado, fazendo com que os anti-inflamatórios sejam um alvo de pesquisa promissor em diversas áreas.

Há uma variedade de patologias em que o uso de AINEs vem sendo aplicado como uma possibilidade de tratamento auxiliar, principalmente no que diz respeito aos inibidores seletivos da COX-2.

A expectativa é que, no futuro, desenvolva-se novos AINEs devido ao potencial clínico desses medicamentos, o que contribuirá para a expansão do arsenal terapêutico no tratamento da inflamação, da dor e de outras condições patológicas.

Os dados apresentados nesse trabalho mostram os AINEs como uma área promissora para a indústria farmacêutica, fazendo-se necessário o investimento em pesquisas que almejem a minimização dos efeitos colaterais e otimização da eficácia dessa classe farmacológica, possibilitando assim, uma maior aplicabilidade desses fármacos.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAND, P.; KUNNUMAKARA, A.B.; SUNDARAM, C.; HARIKUMAR, K.B.; THARAKAN, S.T.; LAI, O.S.; SUNG, B.; AGGARWAL, B.B. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. **Pharmaceutical research**, v. 25, n. 9, p. 2097-2116, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>.

ANTONUCCI, R.; ZAFFANELLO, M.; PUXEDDU, E.; PORCELLA, A.; CUZZOLIN, L.; PILLONI, M.D.; FANOS, V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. **Current drug metabolism**, v. 13, n. 4, p. 474-490, 2012. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920012800166607>.

ARAGÃO, F.F.; TOBIAS, A.F. Tratamento farmacológico da dor na gestante. **Brazilian Journal of Pain**, v. 2, p. 374-380, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20190068>.

BAIGENT, C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. **The Lancet**, v. 382, n. 9894, p. 769-779, 2013. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60900-9).

BARENCO, B.P.M.; BARENCO, B.P.M.; COSTA, M.Z.; SIQUEIRA, E.C. Abordagem geral da osteoartrite. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 2, p. e11971-e11971, 2023. DOI: <https://doi.org/10.25248/reamed.e11971.2023>.

BARON, J.A. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. **Progress in Experimental Tumor Research**, v. 37, p. 1-24, 2003.

BASSANI, T.B.; VITAL, M.A.B.F.; RAUH, L.K. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic evidence of anti-inflammatory drugs. **Arquivos de neuro-**

- psiquiatria**, v. 73, n. 7, p. 616-623, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150057>.
- BAZAN, N.G.; FLOWER, R.J. Lipid signals in pain control. **Nature**, v. 420, n. 6912, p. 135-138, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/420135a>.
- BELLÓ, C.; SCHEMBERGER, J.A.; MACHADO, W.M.; FERNANDES, D.; VELLOSA, J.C.R. O cetoprofeno como oportunidade terapêutica no estresse oxidativo: uma revisão. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 1, p. 126-129, 2015.
- BERENBAUM, F.; WALLACE, I.J.; LIEBERMAN, D.E.; FELSON, D.T. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 14, n. 11, p. 674-681, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0073-x>.
- BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical pharmacology**, v. 180, p. 114147, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
- BISWAS, D.; SOMKUWAR, B.G.; BORAH, J.C.; VARADWAJ, P.K.; GUPTA, S.; KHAN, Z.A.; MONDAL, G.; CHATTORAJ, A.; DEB, L. Phytochemical mediated modulation of COX-3 and NFκB for the management and treatment of arthritis. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 13612, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37729-2>.
- BOTTING, R. COX-1 and COX-3 inhibitors. **Thrombosis research**, v. 110, n. 5-6, p. 269-272, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(03\)00411-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(03)00411-0).
- Botting, R.; Ayoub, S.S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 72, p. 85-87, 2005.
- BRASIL. Conitec. Ministério da Saúde. **Diretriz brasileira para o tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho**. 2017. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDT_Osteoartrite_de_Joelho_CP_66_2017.pdf. Acesso em: 09 nov. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 277, de 16 de abril de 2019. **Dispõe sobre a atualização do Anexo I (listas de substâncias nortorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de abr. 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0277_16_04_2019.pdf. Acesso em: 25 fev. 2024.
- BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, S.J.; BRZOZOWSKA, I.; PAWLIK, T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 56, n. 5, p. 33-55, 2005.
- BUTLER, G.J.; NEALE, R.; GREEN, A.C.; PANDEYA, N.; WHITEMAN, D.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of the skin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 6, p. 966-972, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.05.049>.
- CALDER, P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids, v. 75, n. 3, p. 197-202, 2006.
- CEPEDA, M.S.; CARR, D.B.; MIRANDA, N.; DIAZ, A.; SILVA, C.; MORALES, O. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 103, n. 6, p. 1225-1232, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000542-200512000-00018>.
- CHANDRASEKHARAN, N.V.; DAI, H.; ROOS, K.L.T.; EVANSON, N.K.; TOMSIK, J.; ELTON, T.S.; SIMMONS, D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **PNAS**, v. 99, n. 21,

p. 13926-13931, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.162468699>.

Cheer, S.M.; Goa, K.L. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs*, v. 61, n. 8, p. 1133-1141, 2001. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003495-200161080-00010>.

COMBRINCK, M.; WILLIAMS, J.; BERARDINIS, M.A.; WARDEN, D.; PUOPOLO, M.; SMITH, A.D.; MINGHETTI, L. Levels of CSF prostaglandin E2, cognitive decline and survival in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, v. 77, n. 1, p. 85-88, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.063131>.

COOMARASAMY, A.; HONEST, H.; PAPAIOANNOU, S.; GEE, H.; KHAN, K.S. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*, v. 101, n. 6, p. 1319-1332, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(03\)00169-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(03)00169-8).

COOPER, C.; CHAPURLAT, R.; AL-DAGHRI, N.; HERRERO-BEAUMONT, G.; BRUYÈRE, O.; RANNOU, F.; ROTH, R.; UEBELHART, D.; REGINSTER, J-Y. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs and aging*, v. 36, p. 15-24, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.

CRYER, B.; KIMMEY, M.B. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American journal of medicine*, v. 105, n. 1, p. 20S-30S, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00071-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00071-0).

DA COSTA, B.R.; PEREIRA, T.V.; SAADAT, P.; RUDNICKI, M.; ISKANDER, S.M.; BODMER, N.S.; BOBOS, P.; GAO, L.; KIYOMOTO, H.D.; MONTEZUMA, T. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *British medical journal*, v. 375, n. 2321, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2321>.

DE GROOT, D.J.A.; VRIES, E.G.; GROEN, H.J.M.; JONG, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs

to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 61, n. 1, p. 52-69, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.07.001>.

DE REZENDE, M.U.; GOBBI, R.G. Drug therapy in knee osteoarthritis. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 44, n. 1, p. 14-19, 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2255-4971\(15\)30043-4](https://doi.org/10.1016/S2255-4971(15)30043-4).

DEMBO, G.; PARK, S.B.; KHARASCH, E.D. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 102, n. 2, p. 409-415, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000542-200502000-00026>.

ELMETS, C.A.; VINER, J.L.; PENTLAND, A.P.; CANTRELL, W.; LIN, H-Y.; BAILEY, H.; KANG, S.; LINDEN, K.G.; HEFFERNAN, M.; DUVIC, M. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 24, p. 1835-1844, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq442>.

ETIENNE, R.; VIEGAS, F.P.D.; VIEGAS JR., C. Aspectos fisiopatológicos da inflamação e o planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada. **Revista Virtual de Química**, v. 13, n. 1, p. 167-191, 2021.

FENG, L.; SUN, W.Q.; XIA, Y.Y.; TANG, W.W.; CHANMUGAM, P.; SOYOOLA, E.; WILSON, C.B.; HWANG, D. Cloning two isoforms of rat cyclooxygenase: differential regulation of their expression. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 307, n. 2, p. 361-368, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1006/abbi.1993.1601>.

FERREIRA, S.H.; VANE, J.R. Mode of action of anti-inflammatory agents which are prostaglandin synthetase inhibitors. In: **Anti-inflammatory drugs**. Berlin: Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1979.

FIGUEIREDO, W.L.M.; ALVES, T.C.A. Uso dos anti-inflamatórios não esteróides no controle da dor aguda:

- revisão sistemática. **Revista Neurociências**, v. 23, n. 3, p. 463-467, 2015. DOI: <https://doi.org/10.4181/RNC.2015.23.03.1070.05p>.
- FRANÇA, D.S.; FERREIRA-ALVES, D.L.; DUARTE, I.D.G.; RIBEIRO, M.C.; REZENDE, R.M.; BAKHLE, Y.S.; FRANCISCHI, J.N. Endogenous opioids mediate the hypoalgesia induced by selective inhibitors of cyclooxygenase 2 in rat paws treated with carrageenan. **Neuropharmacology**, v. 51, n. 1, p. 37-43, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.02.012>.
- FRANCISCHI, J.N.; CHAVES, C.T.; MOURA, A.C.L.; LIMA, A.S.; ROCHA, O.A.; FERREIRA-ALVES, D.L.; BAKHLE, Y.S. Selective inhibitors of cyclo-oxygenase-2 (COX-2) induce hypoalgesia in a rat paw model of inflammation. **British Journal of Pharmacology**, v. 137, n. 6, p. 837-844, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704937>.
- GAMBLE-GEORGE, J.C.; BALDI, R.; HALLADAY, L.; KOCHARIAN, A.; HARTLEY, N.; SILVA, C.G.; ROBERTS, H.; HAYMER, A.; MARNETT, L.J.; HOLMES, A. Cyclooxygenase-2 inhibition reduces stress-induced affective pathology. **Elife**, v. 5, n. 5, p. e14137, 2016. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.14137>.
- GERMOLEC, D.R.; SHIPKOWSKI, K.A.; FRAWLEY, R.P.; EVANS, E. Markers of inflammation. **Methods in molecular biology**, v. 1803, p. 57-79, 2018. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-85494_5.
- GHASEMI, F.; BAGHERI, H.; BARRETO, G.E.; READ, M.I.; SAHEBKAR, A. Effects of curcumin on microglial cells. **Neurotoxicity Research**, v. 36, n. 1, p. 12-26, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00030-0>.
- GLASS, C.K.; SAIJO, K.; WINNER, B.; MARCHETTO, M.C.; GAGE, F.H. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 918-934, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>.
- GOSWAMI, P.; JOSHI, N.; SINGH, S. Neurodegenerative signaling factors and mechanisms in Parkinson's pathology. **Toxicology in vitro**, v. 43, p. 104-112, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.06.008>.
- GRANGEIRO, N.M.G.C.; CHAVES, H.V.; SILVA, A.A.R.; GRAÇA, J.R.V.; LIMA, V.; BEZERRA, M.M. Enzimas ciclooxigenases 1 e 2: inflamação e gastro-cardio proteção. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**, v. 2, n. 3, p. 13-20, 2008.
- GRÖSCH, S.; MAIER, T.J.; SCHIFFMANN, S.; GEISSLINGER, G. Cyclooxygenase-2 (COX-2) – independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 11, p. 736-747, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djj206>.
- GUIMARÃES, C.H.S.; MALENA, L.M.A., LIMBORÇO-FILHO, M.; MARINS, F.R. Demência e a doença de Alzheimer no processo de envelhecimento: fisiopatologia e abordagem terapêutica. **Revista saúde em foco**, v. 10, p. 942-955, 2018.
- GUO, Y.; NIE, Q.; MACLEAN, A.L.; LI, Y.; LEI, J.; LI, S. Multiscale modeling of inflammation-induced tumorigenesis reveals competing oncogenic and oncoprotective roles for inflammation. **Cancer research**, v. 77, n. 22, p. 6429-6441, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1662>.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9).
- HOWE, L.R. Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. **Breast cancer research**, v. 9, n. 4, p. 1-9, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr1678>.
- JÄNNE, P.A.; MAYER, R.J. Chemoprevention of colorectal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 26, p. 1960-1968, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200006293422606>.
- JUNG, K-H.; CHU, K.; LEE, S-T.; KIM, J.; SINN, D-I.; KIM, J-M.; PARK, D-K.; LEE, J-J.; KIM, S.U.; KIM, M.

Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits the altered hippocampal neurogenesis with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. **Neurobiology of disease**, v. 23, n. 2, p. 237-246, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.02.016>.

JÜNI, P.; NARTEY, L.; REICHENBACH, S.; STERCHI, R.; DIEPPE, P.A.; EGGER, M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. **The Lancet**, v. 364, n. 9450, p. 2021-2029, 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17514-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17514-4).

KHOULY, I.; BRAUN, R.S.; ORDWAY, M.; ALRAJHI, M.; FATIMA, S.; KIRAN, B.; VEITZ-KEENAN, A. Post-operative pain management in dental implant surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Clinical oral investigations**, v. 25, p. 2511-2536, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03859-y>.

KNOWLES, R.G. Development of anti-inflammatory drugs – the research and development process. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 114, n. 1, p. 7-12, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12130>.

KUNE, G.A.; KUNE, S.; WATSON, L.F. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations and medications: case-control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. **International journal of epidemiology**, v. 36, n. 5, p. 951-957, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dym193>.

LA ROCA, R.L.R.F. **Expressão de iNOS, COX-2, GLUT1, e nitrotirosina como biomarcadores preditivos da evolução do adenocarcinoma prostático em pacientes com margens positivas pós-prostatectomia radical**. 2013. Tese (Doutorado em Ciências), Fundação Antônio Prudente. São Paulo.

LAINE, L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 32, n. 3, p. 25-32, 2002.

LAMONTAIN, V.; SCHMID, T.; WEBER-STEFFENS, D.; ZELLER, D.; JENEI-LANZL, Z.; WAJANT, H.; STRAUB, R.H.; MÄNNEL, D.N. Stimulation of TNF receptor type 2 expands regulatory T cells and ameliorates established collagen-induced arthritis in mice. **Cellular & molecular immunology**, v. 16, n. 1, p. 65-74, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.138>.

LI, J.; HAO, Q.; CAO, W.; VADGAMA, J.V.; WU, Y. Celecoxib in breast cancer prevention and therapy. **Cancer Management and Research**, v. 26, n. 10, p. 4653-4667, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S178567>.

LIMA, C.P.; SILVA, H.R.O.; POGIAN, V.B.; SANTOS, V.G. Avaliação farmacêutica dos riscos do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Unisanta Health Science**, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2020.

LIMA, K.T. **Inibição de ciclooxigenase-2 (COX-2) em camundongos infantis saudáveis: consequências sobre o comportamento e o perfil oxidativo**. 2022. Dissertação (Mestrado em Neurociências e Biologia Celular). Instituto de Ciências Biológicas/ Universidade Federal do Pará. Belém.

MASFERRER, J.L.; ZWEIFEL, B.S.; MANNING, P.T.; HAUSER, S.D.; LEAHY, K.M.; SMITH, W.G.; ISAKSON, P.C.; SEIBERT, K. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. **PNAS**, v. 91, n. 8, p. 3228-3232, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.8.3228>.

MAUND, E.; MCDAID, C.; RICE, S.; WRIGHT, K.; JENKINS, B.; WOOLACOTT, N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. **British journal of anaesthesia**, v. 106, n. 3, p. 292-297, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aeq406>.

MCGEER, E.G.; MCGEER, P.L. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 27, n. 5, p. 741-749, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00124-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00124-6).

MENDES, R.T.; STANCZYK, C.P.; SORDI, R.; OTUKI, M.F.; SANTOS, F.A.; FERNANDES, D. Inibição seletiva da ciclooxigenase-2: riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 5, p. 774-782, 2012.

MITCHELL, J.A.; AKARASEREENONT, P.; THIEMERMANN, C.; FLOWER, R.J.; VANE, J.R. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **PNAS**, v. 90, n. 24, p. 11693-11697, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11693>.

MORGAN, G. Aspirin and colorectal cancer? **The European Journal of Public Health**, v. 14, n. 1, p. 105-106, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurpub/14.1.105>.

MUBEEN, K.; VIJAYALAXMI, K.R.; PATI, A.R. COX-2 inhibitors: chemoprevention of head and neck cancer. **Archives of Oral Research**, v. 7, n. 1, p. 99-106, 2011.

Nyman, I.; Larsson, H.; Wallentin, L. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. The Research Group on Instability in

Nyman, I.; Larsson, H.; Wallentin, L. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. **The Lancet**, v. 340, n. 8818, p. 497-501, 1992.

OLIVEIRA, M.S.; FURIAN, A.F.; ROYES, L.F.F.; FIGHERA, M.R.; FIORENZA, N.G.; CASTELLI, M.; MACHADO, P.; BOHRER, D.; VEIGA, M.; FERREIRA, J. Cyclooxygenase-2/PGE2 pathway facilitates pentylentetrazol-induced seizures. **Epilepsy research**, v. 79, n. 1, p. 14-21, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.12.008>.

ONG, C.K.S.; LIRK, P.; TAN, C.H.; SEYMOUR, R.A. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clinical medicine and research**, v. 5, n. 1, p. 19-34, 2007. DOI: <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.698>.

PAIVA-OLIVEIRA, J.G.; BASTOS, P.R.H.O.; SILVA, J.C.L.

Controle da dor pós-operatória em odontologia com ceterolaco de trometamol. **Innovation implant journal: biomaterials and esthetics**, v. 6, n. 1, p. 56-63, 2011.

PEDROSO, C.R.; BATISTA, F.L. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Saúde & ciência em ação**, v. 3, n. 1, p. 48-69, 2017.

PELLY, V.S.; MOEINI, A.; ROELOFSEN, L.M.; BONAVIDA, E.; BELL, C.R.; HUTTON, C.; BLANCO-GOMEZ, A.; BANYARD, A.; BROMLEY, C.P.; FLANAGAN, E. Anti-inflammatory drugs remodel the tumor immune environment to enhance immune checkpoint blockade efficacy. **Cancer discovery**, v. 11, n. 10, p. 2602-2619, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1815>.

PERINI, J.A.L.; STEVANATO, F.B.; SARGI, S.C.; VISENTAINER, J.E.L.; DALALIO, M.M.O.; MATSHUSHITA, M.; SOUZA, N.E.; VISENTAINER, J.V. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 1075-1086, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000600013>.

PERRY, V.H.; HOLMES, C. Microglial priming in neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 4, p. 217-224, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.38>.

REED, J.C. Apoptosis and cancer: strategies for integrating programmed cell death. **Seminars in hematology**, v. 37, p. 9-16, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0037-1963\(00\)90055-6](https://doi.org/10.1016/s0037-1963(00)90055-6).

REHMAN, B.; KHAN, M.; REHMAN, A.U.; AHMAD, T.; ANSARI, S.R.; ALI, F.; KHAN, M.A. Effect of corticosteroid on post-operative pain and swelling in patients undergoing open reduction and internal fixation for zygomatico-maxillary complex fractures. **Pakistan oral and dental journal**, v. 38, n. 4, p. 404-408, 2018.

REINEBRANT, H.E.; PILEGGI-CASTRO, C.; ROMERO, C.L.; SANTOS, R.A.; KUMAR, S.; SOUZA, J.P.; FLENADY, V.

- Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 6, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001992.pub3>.
- RENNER, B.; ZACHER, J.; BUVANENDRAN, A.; WALTER, G.; STRAUSS, J.; BRUNE, K. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery - a pilot study. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 381, n. 2, p. 127-136, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-009-0482-0>.
- RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G.A. Prostaglandins and inflammation. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 31, n. 5, p. 986-1000, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>.
- ROLLAND, P.H.; MARTIN, P.M.; JACQUEMIER, J.; ROLLAND, A.M.; TOGA, M. Prostaglandin in human breast cancer: evidence suggesting that an elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential for neoplastic cells. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 64, n. 5, p. 1061-1070, 1980. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/64.5.1061>.
- SAWDY, R.; SLATER, D.; FISK, N.; EDMONDS, D.K.; BENNET, P. Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. **The Lancet**, v. 350, n. 9073, p. 265-266, 1997.
- SEIBERT, K.; ZHANG, Y.; LEAHY, K.; HAUSER, S.; MASFERRER, J.; PERKINS, W.; LEE, L.; ISAKSON, P. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 91, n. 25, p. 12013-12017, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.25.1201>.
- SETHI, R.; GÓMEZ-CORONADO, N.; WALKER, A.J.; ROBERTSON, O.D.; AGUSTINI, B.; BERK, M.; DODD, S. Neurobiology and therapeutic potential of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for inflammation in neuropsychiatric disorders. **Frontiers in psychiatry**, v. 10, p. 605, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00605>.
- SILVA, D.J. **Neuroinflamação na doença de Parkinson: avaliação de citocinas induzidas via Toll like receptors em células do sangue periférico**. 2014. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Universidade Federal do Goiás. Goiânia.
- SILVA, J.M.; MENDONÇA, P.P.; PARTATA, A.K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**, v. 7, n. 4, p. 5-12, 2014.
- SLATER, D.M.; DENNES, W.J.B.; CAMPA, J.S.; POSTON, L.; BENNETT, P.R. Expression of cyclo-oxygenase types-1 and-2 in human myometrium throughout pregnancy. **Molecular human reproduction**, v. 5, n. 9, p. 880-884, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/5.9.880>.
- SMITH, W.L.; MARNETT, L.J.; DEWITT, D.L. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis. **Pharmacology & therapeutics**, v. 49, n. 3, p. 153-179, 1991. DOI: [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90054-p](https://doi.org/10.1016/0163-7258(91)90054-p).
- TEMEL, S.G.; KAHVECI, Z. Cyclooxygenase-2 expression in astrocytes and microglia in human oligodendroglioma and astrocytoma. **Journal of molecular histology**, v. 40, n. 5-6, p. 369-377, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10735-009-9250-1>.
- THUN, M.J.; HENLEY, S.J.; CALLE, E.E. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. **Oncogene**, v. 21, n. 48, p. 7307-7325, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205807>.
- VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature New Biology**, v. 231, p. 232-235, 1971. DOI: <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>.
- VIJITRUTH, R.; LIU, M.; CHOI, D-Y.; NGUYEN, X.V.; HUNTER, R.L.; BING, G. Cyclooxygenase-2 mediates microglial activation and secondary dopaminergic

cell death in the mouse MPTP model of Parkinson's disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 3, n. 1, p. 1-16, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-3-6>.

WADDELL, W.R.; LOUGHRY, R.W. Sulindac for polyposis of the colon. **Journal of surgical oncology**, v. 24, n. 1, p. 83-87, 1983. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.2930240119>.

WANG, D.; DUBOIS, R.N. Prostaglandins and cancer. **Gut**, v. 55, n. 1, p. 115-122, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2004.047100>.

WARNER, T.D.; MITCHELL, J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. **The FASEB journal**, v. 18, n. 7, p. 790-804, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.03-0645rev>.

WEGGEN, S.; ROGERS, M.; ERIKSEN, J. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development? **Trends in pharmacological sciences**, v. 28, n. 10, p. 536-543, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.09.004>.

WOODLING, N.S.; COLAS, D.; WANG, Q.; MINHAS, P.; PANCHAL, M.; LIANG, X.; MHATRE, S.D.; BROWN, H.; KO, N.; ZAGOL-IKAPITTE, I. Cyclooxygenase inhibition targets neurons to prevent early behavioural decline in Alzheimer's disease model mice. **Brain**, v. 139, n. 7, p. 2063-2081, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aww117>.

XIE, W.; ROBERTSON, D.L.; SIMMONS, D.L. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Drug Development Research**, v. 25, n. 4, p. 249-265, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.430250402>.

YI, L.; ZHANG, W.; ZHANG, H.; SHEN, J.; ZOU, J.; LUO, P.; ZHANG, J. Systematic review and meta-analysis of the benefit of celecoxib in treating advanced non-small-cell lung cancer. **Drug design, development and therapy**, v. 7, n. 12, p. 2455-2466, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169627>.

YIN, T.; WANG, G.; YE, T.; WANG, Y. Sulindac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, mediates breast cancer inhibition as an immune modulator. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 19534, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep19534>.

ZAPPAVIGNA, S.; COSSU, A.M.; GRIMALDI, A.; BOCCHETTI, M.; FERRARO, G.A.; NICOLETTI, G.F.; FILOSA, R.; CARAGLIA, M. Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 7, p. 2605, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>.

ZHANG, Z.; CHEN, F.; SHANG, L. Advances in antitumor effects of NSAIDs. **Cancer management and research**, v. 15, n. 10, p. 4631-4640, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S175212>.