

Uso dos inibidores seletivos da COX-2 na odontologia

Idelmo Rangel GARCIA JR.^a, Cristiano GAUJAC^b, Walter Cristiano GEALH^c,

Oswaldo MAGRO-FILHO^a, Eduardo HOCHULI-VIEIRA^d

*^aDepartamento de Cirurgia e Clínica Integrada,
Faculdade de Odontologia, UNESP 16015-050, Araçatuba - SP*

*^bMestrando em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial,
Faculdade de Odontologia, UNESP 16015-050, Araçatuba - SP*

*^cResidente do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial,
Universidade Estadual de Maringá*

*^dDepartamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia, UNESP,
14801-903 Araraquara - SP*

Garcia Jr IR, Gaujac C, Gealh WC, Magro-Filho O, Hochuli-Vieira E. Use of the COX-2 specific inhibitor in dentistry. Rev Odontol UNESP. 2005; 34(4): 167-171.

Resumo: Os analgésicos e os antiinflamatórios não esteroidais (AINES) estão entre os fármacos mais utilizados pela população. O uso desses medicamentos de forma crônica e aguda provoca alguns efeitos indesejáveis, como distúrbios gastrintestinais, lesões cutâneas, efeitos renais adversos e outros efeitos colaterais. Assim, as indústrias farmacêuticas passaram a desenvolver agentes analgésicos e antiinflamatórios que apresentem seletividade pela inibição da COX-2, os conhecidos coxibs, a fim de que se consiga efetividade clínica dos AINES com reduzidos riscos de efeitos gastrintestinais e outros colaterais, porém essas drogas vêm apresentando alguns outros efeitos adversos como alterações cardíacas o que limitaria o seu uso, demonstrando que não se justifica, portanto, o uso dos coxibs no exercício regular da odontologia, a não ser naqueles pacientes com história médica comprovada de distúrbio gastrintestinal.

Palavras-chave: *Odontologia; antiinflamatórios; efeitos adversos.*

Abstract: The non steroids anti inflammatory and analgesic medicines are among the most used medicines by population. The use of these medicines in a chronic and acute way promotes some undesirable effects such as gastro intestinal disturbs, skin lesions, adverse kidney effects and other side effects. So the pharmaceutical industries started developing analgesic and anti inflammatory agents presenting selectivity for the COX-2 inhibition, the so called coxibs, in order to achieve the clinical effectiveness with reduced risks of gastro intestinal effects and other side effects. But these drugs have presented some other adverse effects such as cardiac alterations which may limit their use demonstrating that the coxib use on the regular basis in dentistry is not justified with the exception of patients with medical history of confirmed gastrointestinal disturbs.

Keywords: *Dentistry; anti-inflammatory agents; adverse effects.*

Introdução

Os analgésicos e os antiinflamatórios não esteroidais (AINES) estão entre os fármacos mais utilizados pela população. Rotineiramente são prescritos por médicos e dentistas para o tratamento de condições inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide e a osteoartrite, e o tratamento da dor aguda, mas, lamentavelmente, muitas vezes o uso destes medicamentos é feito sem a prescrição de qualquer um destes

profissionais. Há, no entanto, o inconveniente de que o uso destes medicamentos, principalmente se utilizado de forma crônica, venham a provocar alguns efeitos indesejáveis como distúrbios gastrintestinais, lesões cutâneas, efeitos renais adversos e outros efeitos colaterais¹.

Em setembro de 2004, a Merk Sharp e Dohme² retirou do mercado o antiinflamatório Vioxx[®] (Rofecoxib) por

causar problemas cardíacos em pacientes que o utilizavam cronicamente. Da mesma maneira, a Pfizer³, sob orientação da FDA (Food and Drug Administration), suspendeu, no dia 11 de abril de 2005, a venda do medicamento Bextra[®] (Valdecoxib) do mercado devido ao aumento do risco cardiovascular para os pacientes com história de doença cardíaca e também por provocar reações cutâneas raras, porém graves. A FDA⁴ recomendou a colocação de tarja preta no medicamento Celebra[®] (Celecoxib), também da Pfizer, por apresentar risco cardiovascular.

O principal mecanismo de ação dos AINES envolve a inibição da ciclooxigenase (COX), uma enzima que estimula a produção de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Até recentemente era conhecido apenas um gene-COX, existindo somente a enzima conhecida por ciclooxigenase-1 (COX-1) ou isoforma “constitutiva”. Contudo, entre 1989 e 1991, foi descoberta uma segunda forma da COX, a COX-2 ou isoforma “induzida”, que difere da COX-1 por um simples radical. Apesar de possuírem estruturas similares, essas duas isoformas são diferenciadas pelo seu local de ação, sua seletividade e localização intracelular⁵⁻⁷. Os AINES convencionais que inibem ambas as COXs apresentam efeitos terapêuticos decorrentes da inibição da COX-2, enquanto os efeitos adversos observados durante o uso desses medicamentos são consequência da inibição da atividade da COX-1⁸.

A COX-2, ao contrário do que se pensava, não desempenha papel apenas na resposta inflamatória, tendo importante participação na função fisiológica de muitos tecidos e órgãos. É expressa “constitutivamente” nos rins, no pâncreas e no cérebro e exerce influência na ovulação, na síntese de osso lamelar, nas atividades dos osteoblastos e osteoclastos, na manutenção do tônus vascular dos pulmões e na regulação da função endotelial e plaquetária⁷.

A toxicidade gastrointestinal associada ao uso de AINES é um dos mais sérios e comuns efeitos adversos decorrentes do uso de medicamentos em geral, sendo principalmente resultado da inibição da COX-1, que possui função protetora da mucosa gastroduodenal^{1,5,6,8}. Assim, as indústrias farmacêuticas passaram a desenvolver agentes analgésicos e antiinflamatórios que apresentem seletividade pela inibição da COX-2, os conhecidos coxibs, a fim de que se consiga efetividade clínica dos AINES com reduzidos riscos de efeitos gastrointestinais.

Os coxibs Celebra[®] (Celecoxib), Paracoxib, Arcoxia[®] (Etoricoxib), Bextra[®] (Valdecoxib) e Lumiracoxib realmente têm proporcionado menor desconforto gastrointestinal aos pacientes que os AINES convencionais^{6, 8-10}, tendo sido esse o principal motivo para que muitos profissionais da área da saúde tenham prescrito estes fármacos em detrimento dos AINES convencionais.

Eis que, no entanto, outros aspectos, além do perfil de segurança gastrointestinal, devem ser considerados. Day¹¹

chama a atenção para outros importantes fatores na segurança desses medicamentos: a integridade das funções cardiovasculares e da fisiologia renal. A segunda geração dos inibidores da COX-2 (Valdecoxib, Etoricoxib e Lumiracoxib), com maior seletividade, foi então desenvolvida com a promessa de causar ainda menores efeitos adversos do que os AINES convencionais.

Revisão da literatura

Lane¹² fez considerações sobre a eficácia analgésica do Celecoxib, tanto no controle da osteoartrite e da artrite reumatóide quanto na dor de origem dentária, com a vantagem de não causar efeitos gastrointestinais adversos como os AINES convencionais. Citou ainda o autor, já nessa época, a importância da realização de mais estudos para substantiar os reais benefícios e as possíveis reações adversas dos inibidores seletivos da COX-2.

Morrison et al.¹³ realizou um estudo controlado, randomizado e duplo-cego para avaliar a eficácia analgésica do Rofecoxib no controle da dor, utilizando 152 pacientes submetidos a cirurgia bucal. Após o procedimento cirúrgico, os pacientes receberam para o controle da dor pós-operatório Rofecoxib 50 mg, ou Ibuprofeno 400 mg ou placebo. Concluíram no estudo que o Rofecoxib possui potência analgésica semelhante à do Ibuprofeno, diferenciando-se quanto à duração de sua ação, que é superior.

A eficiência analgésica e a relação dose-efeito do Valdecoxib foram analisadas por Desjardins et al.¹⁴, que utilizaram para seu estudo pacientes submetidos a cirurgia bucal, para exodontia de terceiros molares não irrompidos, e cirurgia ortopédica menor, para remoção de “joanete”. Os pacientes receberam, no pré-operatório, dose oral única de placebo ou doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg de Valdecoxib. Concluiu-se, com base no estudo realizado, que o Valdecoxib administrado no pré-operatório é efetivo no controle da dor pós-operatória quando comparado ao placebo, apresentando um efeito dose-dependente com analgesia máxima na dose de 40 mg, sem efeito adicional quando administrados 80 mg.

A fim de avaliar a eficiência analgésica dos inibidores da COX-2 no controle da dor pós-operatório, Reuben, Connelly¹⁵ analisaram a redução na administração de morfina para alívio da dor após cirurgias ortopédicas maiores, quando pacientes receberam dose única pré-operatório, via oral, de Celecoxib 200 mg, Rofecoxib 50 mg e placebo. Os autores concluíram que o Rofecoxib proporcionou controle da dor semelhante ao do Celecoxib nas primeiras 4 horas pós-operatória, e analgesia significativamente melhor nas horas seguintes, permitindo que menor quantidade de morfina fosse administrada para alívio da dor em comparação ao Celecoxib e ao placebo.

Da mesma forma que os autores últimos citados, Tang et al.¹⁶, verificando a necessidade de administração de morfina para alívio da dor pós-operatória de pacientes submetidos a procedimento cirúrgico, neste caso, ginecológico, avaliaram a eficácia analgésica e os efeitos adversos do Parecoxib, uma pró-droga injetável que é metabolizada no fígado para o princípio ativo do Valdecoxib, 20 mg e 40 mg EV comparado ao placebo. Quando administrado no pós-operatório, o Parecoxib EV (20 mg ou 40 mg) foi efetivo em proporcionar diminuição na administração do opióide para alívio da dor; no entanto, não demonstrou melhorar o controle da dor no período pós-operatório imediato quando comparado ao placebo.

Daniels et al.¹⁷ realizaram um estudo controlado, duplo-cego e randomizado para comparar o efeito analgésico do Parecoxib, administrado via endovenosa e intramuscular, com o do Cetorolaco, um AINES convencional injetável, e do placebo após cirurgia bucal. Foi utilizado um total de 304 pacientes que, separados em grupos, receberam Parecoxib 20 mg IM, 20 mg EV, 40 mg IM ou 40 mg EV, Cetorolaco 60 mg IM ou placebo. O Parecoxib 20 mg ou 40 mg, administrado IM ou EV, foi bem tolerado e apresentou eficácia analgésica comparável à do Cetorolaco 60 mg IM, tendo a posologia de 40 mg de Parecoxib demonstrado ter maior duração de ação que o Cetorolaco ou 20 mg de Parecoxib.

Para determinar se o Celecoxib realmente estava relacionado à queda na incidência de toxicidade gastrointestinal e na diminuição de demais efeitos adversos, Silverstein et al.⁸ realizaram um estudo, o famoso CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study), no qual 4.573 pacientes receberam, durante 6 meses, Celecoxib (400 mg - 2 vezes/dia) ou Ibuprofeno (800 mg - 3 vezes/dia) ou Diclofenaco (75 mg - 2 vezes/dia). Concluíram que, mesmo quando administrado em doses superiores às indicadas clinicamente, o Celecoxib realmente estava associado à menor incidência de efeitos gastrointestinais e demais efeitos colaterais quando comparado aos demais AINES.

Schnitzer et al.¹⁰, a fim de verificar a segurança gastrointestinal do Lumiracoxib, o mais seletivo dos coxibs, realizaram um estudo envolvendo 18.325 pacientes, que foram acompanhados por um período de 52 semanas. A amostra foi dividida em grupos que receberam Lumiracoxib 400 mg (1 vez/dia), Naproxeno 500 mg (2 vezes/dia) ou Ibuprofeno 800 mg (3 vezes/dia). O grupo tratado com Lumiracoxib apresentou redução aproximada de 3-4 vezes nos eventos gastrointestinais adversos quando comparado ao do Naproxeno e do Ibuprofeno.

Harris¹⁸ realizou uma revisão sobre o papel da COX-2 na função renal e quais as conseqüências da inibição seletiva dessa enzima. Constatou que, sob determinadas condições, as prostaglandinas formadas pela COX-2 têm importante papel na fisiologia renal e que os prostanóides mais bem

definidos nesse processo são o PGE₂ e o PGI₂ e que pacientes submetidos ao tratamento com coxibs apresentaram redução transitória na filtração glomerular e na excreção de sódio, apresentando resultados semelhantes aos dos pacientes tratados com AINES. Assim, o autor alertou sobre os pacientes que apresentem algum fator de risco cardiorenal serem monitorados periodicamente, tanto quando estiverem fazendo uso de AINES convencionais como de inibidores seletivos da COX-2.

Eras, Perazella¹⁹ alertam que tanto os AINES quanto os inibidores seletivos da COX-2 podem interferir, de alguma forma, no mecanismo da função renal, pois, apesar da diferente seletividade dos fármacos entre COX-2/COX-1, a literatura tem demonstrado que ambos os medicamentos diminuem a concentração de prostaglandina na urina, diminuem transitoriamente a filtração glomerular e diminuem a excreção de sódio e potássio. Conseqüentemente pode-se notar eventos adversos como insuficiência renal induzida por vasoconstrição, hipercalemia, retenção de água e sódio, síndrome nefrótica, nefrite intersticial aguda e formação de edema.

Em 2000, ainda sem que tivesse sido definida a importância da COX-1 e COX-2 na fisiologia renal humana, Silverstein et al.⁸ observaram em seu estudo que o Celecoxib estava associado à diminuição significativa da toxicidade renal quando comparado aos AINES convencionais.

Utilizando-se do banco de dados da Organização Mundial de Saúde, Zhao et al.²⁰ compararam os efeitos do Rofecoxib, do Celecoxib e de dois AINES convencionais (Diclofenaco e Ibuprofeno) quanto ao aspecto segurança na fisiologia renal. Os resultados demonstraram que o Rofecoxib acarreta um impacto significativamente maior na função renal quando comparado ao Celecoxib, proporcionando maior retenção de água, função renal anormal, falha cardíaca e episódios de hipertensão mais freqüentemente. Quando comparado aos AINES, o Rofecoxib também apresentou resultados adversos, enquanto o Celecoxib mostrou ter um perfil de segurança renal melhor.

Harley, Wagner²¹ determinaram a prevalência dos fatores de risco cardiorenal (hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, edema, comprometimento renal e idade avançada) em pacientes que faziam uso crônico de AINES ou inibidores da COX-2. Observaram que 42% dos pacientes apresentavam, pelo menos, um fator de risco e que cerca de 1/3 de todos eram hipertensos. Quando o paciente era portador de algum desses fatores de risco, as drogas de preferência eram o Rofecoxib ou o Celecoxib.

A hipótese de que os inibidores da COX-2 possam aumentar o risco de tromboembolismo cardiovascular, possivelmente por uma inibição da síntese de prostaciclina vascular e pela falta de um efeito plaquetário da tromboxana A₂, foi testada por White et al.²², que analisaram os dados obtidos de estudos multicêntricos sobre o Celecoxib verifi-

cando a incidência de eventos cardiovasculares desse medicamento comparando-o com o Diclofenaco e o Ibuprofeno. Foram utilizados para a análise, pacientes que fizeram uso de 400 mg de Celecoxib (2 vezes/dia), 75 mg de Diclofenaco (2 vezes/dia) e 800 mg de Ibuprofeno (3 vezes/dia). Concluíram que a incidência de eventos cardiovasculares que necessitaram de hospitalização foi semelhante entre o Celecoxib e os AINES, mas, por outro lado, nos efeitos adversos que não necessitaram de hospitalização, pôde-se notar que o grupo tratado com o Celecoxib apresentou número significativamente menor que o grupo tratado com os AINES.

De acordo com Zhao et al.²⁰, a proporção de eventos fatais por disfunção renal relacionados ao uso do Rofecoxib é quatro vezes maior que a do Celecoxib e quase três vezes maior quando comparados os eventos fatais por problemas cardíacos. Como os pacientes tratados com Celecoxib apresentaram menos edema e menor desestabilização na pressão arterial que aqueles tratados com Rofecoxib, sugere-se que o alto risco de eventos cardiovasculares observados em pacientes que fazem uso do Rofecoxib é, provavelmente, devido às reações renais adversas, particularmente hipertensão, em vez de eventos trombóticos.

Farkouh et al.²³ compararam os efeitos cardiovasculares do Lumiracoxib 400 mg (1 vez/dia), do Naproxeno 500 mg (2 vezes/dia) e do Ibuprofeno 800 mg, administrados a 18.325 pacientes com idade superior a 50 anos. Constataram que o grupo de pacientes que fizeram uso do Lumiracoxib apresentou incidência de eventos cardiovasculares adversos semelhante à dos grupos tratados com Naproxeno e Ibuprofeno, com a vantagem de que o grupo tratado com o Lumiracoxib apresentou aumento na pressão arterial significativamente menor que os demais AINES.

Discussão

Medicamentos analgésicos e antiinflamatórios são largamente prescritos para o tratamento de dores crônicas e agudas. Seu uso, no entanto, principalmente de forma contínua, está associado a efeitos colaterais, como úlceras gastrintestinais decorrentes da inibição da COX-1. Com o propósito de proporcionar conforto analgésico sem o inconveniente dos efeitos colaterais dos AINES convencionais, foram desenvolvidos os AINES, que inibem seletivamente a COX-2, uma enzima considerada inicialmente como expressa somente em processos inflamatórios. Atualmente sabe-se que a COX-2 também é expressa constitutivamente em diferentes tecidos e órgãos, desempenhando funções fisiológicas^{7,18,24,26}. Desta forma, é de se esperar que a inibição seletiva da COX-2 também possa levar a algum efeito indesejável.

Para o propósito ao qual foram desenvolvidos, conferir atividades analgésica e antiinflamatória sem apresentar eventos gastrintestinais adversos. Os inibidores seletivos da

COX-2 são mais efetivos e seguros do que os AINES convencionais, apresentando número reduzido de complicações no trato gastrintestinal^{8,10,25}.

Muitos profissionais têm, equivocadamente, prescrito os AINES seletivos da COX-2 acreditando que estes apresentam maior potência analgésica que os AINES convencionais. Tais medicamentos são efetivos no controle da dor, sem apresentar, no entanto, conforto analgésico maior que diversos AINES convencionais utilizados nos grupos controles¹²⁻¹⁶.

Há a necessidade de que mais estudos longitudinais sejam realizados^{12,16} a fim de verificar quais serão os efeitos do uso, principalmente prolongado, dos inibidores seletivos da COX-2. Os inibidores seletivos da COX-2 apresentaram eventos adversos, principalmente relacionados à função cardiorenal, como diminuição da filtração glomerular, retenção de sódio, aumento da pressão arterial e aumento de episódios cardiovasculares, semelhantes ou superiores aos AINES convencionais^{8,18-20,23}. Fato esse ratificado pela retirada do mercado do Vioxx e do bextra por sugestão da FDA⁴.

Conclusão

Os AINES seletivos da COX-2 constituem de analgésicos com comprovada eficácia na redução de efeitos gastrintestinais colaterais e ausência de efeitos na função plaquetária. Na prática odontológica, geralmente se faz uso de analgésicos e antiinflamatórios para controle da dor aguda, com uso restrito a períodos de 72 horas. Não se justifica, portanto, o uso dos coxibs no exercício regular da odontologia, a não ser naqueles pacientes com história médica comprovada de distúrbio gastrintestinal.

Referências

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2001.
2. MERCK announces voluntary worldwide withdrawal of Vioxx; 2004 [citado em 2004 out 17]. Disponível em: <http://www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp>.
3. PFIZER aviso [citado em 2005 abr 15]. Disponível em <http://www.pfizer.com.br/comunicado.asp>.
4. FDA.com information portal, 2005 [citado em 2005 abr 16]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/celebrex/celebrex-ptsk.htm>.
5. Lichtenstein DR, Wolf MM. COX-2 selective NSAIDs: new and improved? J Am Med Assoc. 2000; 284: 1297-9.
6. Agrawal NGB, Porras AG, Matthews CZ, Woolf EJ, Miller JL, Mukhopadhyay S, et al. Dose proportionality of oral Etoricoxib, a highly selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in health volunteers. J Clin Pharmacol. 2001; 41: 1106-10.

7. Galli G, Panzetta G. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? *J Nephrol.* 2002; 15: 480-8.
8. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2000; 284: 1247-55.
9. Agrawal NGB, Porras AG, Matthews CZ, Rose MJ, Woolf EJ, Musser BJ, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of Etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43: 268-76.
10. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrams E, 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; 364: 665-74.
11. Day R. Another selective COX-2 inhibitor: more question than answers? *J Rheumatol.* 29: 1581-2.
12. Lane NE. Pain management in osteoarthritis: the role of COX-2 inhibitors. *J Rheumatol.* 1997; 24(49): 20-4.
13. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor Rofecoxib in post dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Ther.* 1999; 21: 943-53.
14. Desjardins PJ, Shu VS, Recker DP, Verburg KM, Woolf CJ. A single preoperative oral dose of Valdecoxib, a new cyclooxygenase-2 specific inhibitor; relieves post-oral surgery or burnionectomy pain. *Anesthesiology.* 2002; 97: 565-73.
15. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesic effects of Celecoxib or Rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg.* 2000; 91: 1221-5.
16. Tang J, LI S, White PF, Chen X, Wender RH, Quon R, et al. Effect of Parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology.* 2002; 96: 1305-9.
17. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard RC. A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered Parecoxib Sodium versus Ketorolac and placebo in a post oral surgery pain model. *Clin Ther.* 2001; 23: 1018-30.
18. Harris RCJ. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol.* 2002; 89(suppl): 10D-17D.
19. Eras J, Perazella MA. NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe? *Am J Medic Scienc.* 321: 181-90.
20. Zhao SZ, Reynolds MW, Lefkowitz J, Whelton A, Arellano FM. A comparison of renal-related adverse drug reactions between Rofecoxib and Celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala monitoring Centre Safety Database. *Clin Ther.* 2001; 23: 1479-91.
21. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiorenal risk factors in patients prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs: data from managed care. *Clin Ther.* 2003; 139-149.
22. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with Celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus Ibuprofen or Diclofenac. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 425-30.
23. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FWA, Schnitzer TJ, 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: 375-84.
24. Kömhoff M, Gröne HJ, Klein T, Seyberth HW, Nüsing RM. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol.* 1997; 272: F460-468.
25. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 343(21): 1520-8.
26. Stichtenoth DO, Frolich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs.* 2003; 63(1):33-45.