

O tratamento das doenças sistêmicas reumatológicas: uma análise crítica do uso dos AINHs, considerando o risco cardiovascular

*The treatment of systemic rheumatologic diseases: a critical analysis of
NSAIDs considering cardiovascular risk*

Márcia B. Castier

Evandro M. Klumb*

Elisa M. N. Albuquerque

Resumo

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são medicamentos usados com elevada frequência em todo o mundo, particularmente entre as mulheres após os 45 anos com manifestações articulares e em muitas oportunidades por períodos prolongados, principalmente os AINEs que apresentam seletividade para a isoenzima ciclo-oxigenase (COX-2). Os efeitos adversos mais conhecidos desses agentes ocorrem no trato gastrointestinal (GI) e incluem, sobretudo, a doença péptica e a hemorragia digestiva. São ainda frequentemente relatadas a insuficiência renal aguda, a hipertensão arterial, a doença arterial coronariana aguda (IAM) e a insuficiência cardíaca, cuja mortalidade foi superior às causadas por câncer cervical. Nas últimas décadas, eventos adversos cardiovasculares têm sido descritos mais frequentemente com o emprego dos agentes COX-2 seletivos. Dessa forma, a identificação de fatores de risco cardiovascular (CV) nos pacientes para os quais um AINE venha a ser prescrito tornou-se mandatória em nossos dias. O principal mecanismo de ação desses agentes é a inibição da

síntese das prostaglandinas (PG), que agindo predominantemente sobre uma ou outra isoforma da COX inibe ou favorece os mecanismos vaso-oclusivos. Assim, a inibição seletiva da COX-2, que participa da formação da prostaciclina (PGI₂) e cuja ação é eminentemente antitrombótica, vasodilatadora e de promoção da redução da agregação e adesão de plaquetas, contribui para o desencadeamento dos eventos adversos cardiovasculares. O uso de AINE em pacientes com artrite reumatoide sejam COX-2 seletivos ou clássicos, demonstraram maior risco para eventos cardiovasculares quando comparados ao placebo. Na população geral, AINE com seletividade parcial para a COX-2, podem determinar aumento do risco de morte de causa cardiovascular e maior frequência de acidente vascular encefálico (AVE). O conjunto desses achados com medicamentos usados tão amplamente reforça a necessidade de uma análise crítica de seus riscos a cada paciente para os quais esses agentes forem prescritos.

Descritores: *Anti-inflamatórios não esteroides; Efeitos adversos; Doenças cardiovasculares; Risco.*

Abstract

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are widely used throughout the world and particularly among women with rheumatic complaints and older than 45 years of age. Those ciclo-oxigenase (COX-2) selective agents are often used for long periods. The most widely known adverse events occur within the gastrointestinal system and include peptic ulcer disease and upper digestive haemorrhage. However acute renal insufficiency, arterial hypertension and acute ischemic coronary disease (MI) and congestive heart failure which have all been largely reported, have higher mortality rates than those caused by cervical cancer. During the last few decades, cardiovascular adverse events are being more frequently described mainly with the COX-2 selective agents use. This way, the identification of cardiovascular risk factors (CV) in patients for whom an NSAID may be prescribed became mandatory today. The main mechanism of action of these agents is the inhibition of prostaglandin (PG), however and depending on which isoform of this enzyme is inhibited; vaso-occlusive mechanisms may be stimulated. Thus, selective COX-2 inhibition, which is involved in prostacyclin (PGI₂) formation, whose action is essentially antithrombotic, vasodilating promotion, platelet adhesion and aggregation reduction, contributes to the onset of adverse cardiovascular events. The use of NSAIDs among patients with rheumatoid arthritis including COX-2 selectives or classic agents, were found to be more associated with cardiovascular events compared with placebo. In the general population, NSAID with partial COX-2 selectivity may increase the risks of cardiovascular death and frequency of cerebrovascular accident (CVA). The combination of these findings put together with the wide use of these drugs reinforces the need for a critical analysis of their risks to each patient for whom these agents are prescribed.

Keywords: *Anti-inflammatory agents, nonSteroidal; Adverse effects; Cardiovascular diseases; Risk.*

Introdução

O objetivo do presente estudo foi fazer analisar os aspectos relacionados ao risco cardiovascular ligado ao uso dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), através de revisão não sistemática de artigos recentemente publicados, literatura que compreende ensaios clínicos, estudos observacionais e metanálises nas quais abordam-se o uso de AINEs e o risco cardiovascular e cujo(s) resultados serão discutidos.

Diversos estudos que incluíram indivíduos da população geral identificaram que os AINEs se constituem em um dos grupos de medicamentos usados com maior frequência no dia a dia. O seu uso é feito tanto no Brasil como na maioria dos países, como agente isolado, associado a analgésicos e miorelaxantes, com prescrição médica ou por busca espontânea sem receita. Em nosso país, o acesso legal aos AINEs é relativamente fácil, estando alguns desses agentes (naproxeno, ibuprofeno e cetoprofeno) incluídos na lista de medicamentos isentos de prescrição (MIP) vigente, de acordo com o Ministério da Saúde.¹ Ao mesmo tempo, são inúmeros os que são passíveis de serem adquiridos sem receita médica, inclusive por terem custo relativamente baixo.

Em outros países essa classe terapêutica também é empregada de forma bastante ampla e dados obtidos em dois estudos transversais com 179.987 enfermeiras com idades entre 33 e 77 anos, cuja seleção não valorizou a presença de manifestações e/ou doença reumatológica, identificaram que os AINEs eram usados com frequência maior ou igual a uma vez por semana por 42% das mulheres analisadas.² Estudo realizado na Dinamarca que analisou o uso de AINE durante o período de 1997 a 2005, em mais de 4 milhões de indivíduos com idade superior a 10 anos da população em geral, identificou que 57% haviam feito uso de pelo menos um AINE. Os autores identificaram também que esses agentes foram prescritos mais frequentemente para mulheres com idade mais elevada e com queixas reumatológicas e que, apesar da maioria das prescrições terem sido para uso

em períodos curtos, até 20% dos pacientes que receberam prescrição de um agente COX-2 seletivo o utilizaram em período considerado prolongado.³ Ao mesmo tempo, estudos que incluíram pacientes com artrite reumatoide (AR) e osteoartrite (OA), observaram que não só os AINEs foram empregados com elevada frequência, mas também que em muitas oportunidades ocorreu o uso abusivo desses agentes, aspecto identificado em 39,5% dos com AR e em 47% dos pacientes com OA. No Brasil, um estudo realizado no Paraná, com dados obtidos em uma unidade farmacêutica pública de dispensação de medicamentos, evidenciou que os AINEs eram usados com frequência diária por 60% dos indivíduos que procuravam essa unidade e que 46,7% estavam fazendo uso desses agentes sem prescrição médica recente.⁴

Os AINEs são considerados medicamentos com elevada eficácia no controle da dor em diversas condições, incluindo lombalgia, osteoartrite e dor em tecidos moles. Além disso, os AINEs também são amplamente empregados para o controle da dor de origem odontológica além da relacionada às afecções ginecológicas e cirúrgicas de uma forma geral.^{5,6}

Os efeitos adversos mais conhecidos desses agentes são os que ocorrem no trato gastrointestinal (GI) e incluem principalmente a doença péptica e a hemorragia digestiva. No entanto, também são frequentemente relatados efeitos adversos em outros sistemas, incluindo insuficiência renal aguda, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Em estudos realizados nos Estados Unidos, estimou-se a ocorrência de 6 óbitos para cada 100.000 habitantes, cifras superiores às causadas por câncer cervical naquele país. Outros estudos realizados na Inglaterra identificaram que o risco em 1 ano de desenvolvimento de sangramento GI para indivíduos usando AINE era de 1/2100 adultos com idade inferior a 45 anos e de 1/110 para pessoas com mais de 75 anos. Tão importante quanto esses números é o reconhecimento que cerca de 50% dos pacientes com sangramento digestivo, não apresentavam sequer queixas dispépticas.

Nas últimas décadas, novos eventos adversos têm sido descritos com o uso dessa classe terapêutica e, dentre esses, os mais recentemente reconhecidos são os relacionados ao sistema cardiovascular. Os primeiros relatos ocorreram com o início do emprego dos AINEs com ação predominante sobre a enzima COX-2.⁷ Tais eventos chamaram tanto a atenção para esse novo risco, em particular de IAM associado ao uso prolongado do rofecoxibe, que a empresa fabricante desse medicamento optou pela sua retirada espontânea de mercado em 2004. No ano seguinte, novos dados acabaram por também determinar a suspensão de comercialização de outro AINE da mesma classe (valdecoxibe, também COX-2 seletivo) e da inclusão na bula de outros agentes do mesmo grupo de informações mais detalhadas acerca do incremento do risco de desenvolvimento de efeitos adversos cardíacos, todos esses, até então, pouco discutidos na literatura médica.

Dessa forma, tem ficado cada vez melhor caracterizada a necessidade de identificação de fatores de risco CV nos pacientes para os quais um AINE venha a ser prescrito. Este procedimento vem se tornando semelhante ao já habitual, no que se refere à tentativa de minimizar o risco de desenvolvimento de efeitos adversos gastrointestinais, ao interrogarmos o paciente sobre seu histórico e queixas de dispepsia antes de prescrevermos um AINE.

Classificação e mecanismos de ação dos AINEs

O grupo dos AINEs é composto por substâncias quimicamente heterogêneas que apresentam propriedades essencialmente analgésicas, antitérmicas e anti-inflamatórias. As classificações mais antigas os dividem de acordo com a composição química e, dessa forma, os conhecíamos organizados em 8 classes (tabela 1). A principal razão, do ponto de vista clínico, para que conheçamos os diferentes grupos é a potencial necessidade de promover mudanças de um para outro agente em decorrência de efeitos adversos tipo farmacodermia ou ineficácia.

O desenvolvimento de uma reação indesejável com determinado agente é menos provável de voltar a ocorrer se houver mudança do grupo farmacológico do AINE previamente empregado. O mesmo conceito também é válido para a falta de eficácia de um determinado AINE. Neste caso é provável que se obtenha melhor ação se o agente for de um grupo diferente, sempre guardando atenção para a equivalência de potência entre esses agentes que requer ajuste posológico para cada AINE especificamente.^{6,8}

Mais recentemente, com o desenvolvimento e uso comercial desde 1998, de medicamentos cuja ação predomina mais intensamente sobre uma das duas isoenzimas da ciclo-oxigenase (COX-1, constitutiva, e COX-2, induzível), uma nova classificação passou a ser empregada, cujo aspecto mais importante é a seletividade de ação sobre a COX-2. Dessa forma, os AINEs

são atualmente classificados essencialmente em inibidores seletivos e não seletivos da COX-2. Ainda que com bastante discordância entre diferentes autores, alguns AINEs podem ser classificados como parcialmente seletivos em sua ação sobre a COX-2 (tabela 1). Parte da diferença de interpretação quanto à seletividade de ação sobre a COX-2 decorre do emprego de resultados obtidos em estudos *in vitro* com diferentes metodologias.

Mecanismos de ação

O principal mecanismo de ação desses agentes é a inibição da síntese das prostaglandinas (PG), que são originadas a partir do ácido aracdônico, quando esse fosfolípídeo presente na membrana celular da maioria das células sofre hidrólise por ação da enzima fosfolipase A2. A primeira PG a ser formada é a PG H₂, que,

Tabela 1. Seletividade dos anti-inflamatórios não esteroidais sobre a ciclo-oxigenase

Seletividade para COX-2	Grupo farmacológico	Razão de seletividade COX-1/COX-2
Não seletivos		
Aspirina	ácido acetil salicílico	3,12
Cetoprofeno	ácido aril-propiónico	8,16
Naproxeno	ácido aril-propiónico	1,79
Indometacina	ácidos indolacéticos	1,78
Ibuprofeno	ácido aril-propiónico	1,69
Quetorolaco	ácido heteroaril-acético	1,64
Piroxican	oxican	0,79
Parcialmente seletivos		
Meloxican	ácido enólico	0,09
Diclofenaco	ácido heteroaril-acético	0,05
Nimesulida	Sulfonanilídico	0,04
Seletivos		
Celecoxibe	coxibe	0,11
Etoricoxibe	coxibe	**

*Razão entre o valor para inibição de 50% da concentração de COX-1/COX-2 no sangue. Razão menor que 1 indica seletividade para COX-2 (adaptado de Peterson et al⁶ e Schmidt et al, 2011).

**Valor não disponível.

sob ação das COXs, vai determinar a formação da PGD₂, PGE₂, PGF₂α, PGI₂ (prostaciclina) e tromboxano A₂ (TXA₂). As lipoxigenases vão, por sua vez, formar os leucotrienos.

A COX-1 é produzida constantemente no organismo na maioria dos tecidos, sendo por isso considerada constitutiva. A COX-2 é produzida em resposta a diversos estímulos determinados por citocinas, endotoxinas e fatores de crescimento durante o processo inflamatório e por isso denominada induzível. As prostaglandinas têm diversas ações que incluem, por exemplo, o efeito vasodilatador observado quando a PGD₂ é liberada de mastócitos ativados por estímulos alérgicos ou inflamatórios. Além de promover vasodilatação, elas também sensibilizam os nociceptores (hiperalgesia) e estimulam os centros hipotalâmicos de termorregulação. A prostaglandina I₂ (prostaciclina) predomina no endotélio vascular e atua causando vasodilatação e inibição da adesividade plaquetária.

O tromboxano (TX), predominante nas plaquetas, causa efeitos contrários como vasoconstrição e agregação plaquetária. Os leucotrienos aumentam a permeabilidade vascular e atraem os leucócitos para o sítio da lesão. A histamina e a bradicinina aumentam a permeabilidade capilar e ativam os receptores nocigênicos.

A inibição da formação das PGs promove ação anti-inflamatória, através da redução da intensidade dos efeitos causados por essas substâncias, promovendo, dessa forma, alívio dos sintomas relacionados à inflamação. Entretanto, a elevada frequência de eventos adversos, principalmente de origem gastrointestinal, observado com AINEs tradicionais, levou ao desenvolvimento de agentes cuja seletividade sobre a isoforma COX-2 preservou os benefícios obtidos com os clássicos com menor frequência de eventos gastrointestinais adversos. No entanto, alguns estudos clínicos evidenciaram uma ocorrência elevada de eventos cardiovasculares e tromboembólicos em usuários crônicos desses agentes.⁹ Esses últimos efeitos tendem a ocorrer porque no aparelho cardiovascular se observam altas concentrações de COX-1 em plaquetas e

células endoteliais vasculares. Ao mesmo tempo, essa enzima é responsável pela produção do tromboxano A₂, resultando em um desequilíbrio do sistema da coagulação, promovendo o aumento na agregação e adesão plaquetária, vasoconstrição e proliferação das células da musculatura lisa vascular, com um consequente predomínio do efeito pró-trombótico. Por outro lado, a COX-2 participa da formação da prostaciclina (PGI₂), que tem ação antitrombótica, vasodilatadora e de promoção da redução da agregação e adesão de plaquetas. Ou seja, no sistema cardiovascular, os produtos da COX participam intensamente dos mecanismos de regulação entre plaquetas e parede vascular e a inibição da COX-2 pode contribuir para um predomínio dos fenômenos que contribuem para a vaso-oclusão.¹⁰

Comorbidades relacionadas ao risco de dano cardiovascular com AINE

A AR tem morbidade cardiovascular 1,5 vezes maior que a da população geral, sendo esta maior que a estabelecida apenas por fatores de risco CV clássicos¹¹ e 2 a 3 vezes mais chances de desenvolvimento de IAM após ajuste para os fatores de risco clássicos.¹² Na AR, os principais aspectos considerados corresponsáveis pelo aumento de risco incluem desregulação imune, incluindo a presença do epítipo compartilhado do alelo HLA-DRB1, inflamação sistêmica na doença em atividade, presença de hipotireoidismo, doença de longa duração, elevação de fatores trombogênicos e medicamentos empregados regularmente no tratamento da doença que incluem os esteroides e os AINEs.¹² O uso de AINE ligado ao risco específico de lesões CV tem sido pouco estudado e não está claramente estabelecido. Alguns ensaios clínicos e estudos epidemiológicos com agentes COX-2 seletivos, demonstraram maior risco para eventos cardiovasculares com esses agentes quando comparados ao placebo.^{13,14} No entanto, um estudo realizado em pacientes com poliartrite

em fases iniciais não encontrou os mesmos resultados e é possível que isto venha a ocorrer apenas em pacientes com mais tempo de doença, à medida que também foi demonstrado em uma metanálise recentemente publicada, que o tratamento de pacientes com AR com o emprego de metotrexato, determina uma redução de 21% no risco de doença CV.¹⁵

Doença cardiovascular

Os estudos clínicos prospectivos e observacionais que incluíram grande número de pacientes encontraram diferenças entre os coxibes e o risco cardiovascular. Tais diferenças não estão apenas associadas a eventos trombóticos, mas também à retenção de sódio e água, à elevação da pressão arterial e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, devido à alterações na formação de PGs alterando as trocas de sódio e água no nível tubular renal. Em recente metanálise¹⁶ rofecoxibe, etoricoxibe e diclofenaco foram os que apresentaram maior risco cardiovascular, sendo o primeiro retirado do mercado em 2004 pela sua elevada cardiotoxicidade. Por outro lado, o naproxeno foi o que apresentou menor risco cardiovascular; Schmidt e colaboradores não encontraram risco aumentado nos pacientes portadores de *stents* coronários.⁸

Na população geral foi identificado que o diclofenaco, um AINE com seletividade parcial para a COX-2, determinou aumento do risco de morte de causa cardiovascular com razão de chance de 1,91 (IC95% 1,6-2,4), superior à encontrada para o uso de um agente COX-2 seletivo (rofecoxibe), cuja razão de chance foi de 1,66 (IC95% 1,06-2,59). Ao mesmo tempo, o ibuprofeno foi associado à maior frequência de acidente vascular encefálico (AVE) e HAS.³

Outro aspecto particularmente importante é o da possibilidade de associação do celecoxibe com a warfarina, cujo uso concomitante não determinou alteração nos valores da razão normatizada internacional (RNI/INR) e na medida do tempo a atividade da protrombina. Os resultados obtidos em um pequeno estudo, cujo desenho foi de boa qualidade, evidenciou inter-

ferência desse coxibe semelhante à determinada pela associação com a codeína. O mesmo não foi encontrado com o emprego concomitante dos AINEs clássicos, razão pela qual esses agentes são, via de regra, contraindicados para pacientes em regime de anticoagulação com a warfarina.¹⁷

Estudo que analisou pacientes cardiopatas já em uso de aspirina identificou que a associação de um AINE (ibuprofeno), comparado ao uso exclusivo de aspirina, determinou um aumento da mortalidade global e da cardiovascular específica, sugerindo a perda do efeito protetor da aspirina se usada em associação aos AINEs.¹⁸

Considerações finais

A eficácia dos diferentes AINEs, sejam COX-2 seletivos (celecoxibe), parcialmente seletivos (meloxicam, nabumetone e etodolac) ou clássicos (não seletivos – diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, indometacina, dentre outros), foi semelhante quando a dose de cada medicamento é empregada com mesma extensão.⁶ O perfil de maior segurança gastrointestinal é maior para os coxibes nos estudos de curto prazo e para todos os AINEs a incidência desses eventos não requer uso prolongado do medicamento. Ao mesmo tempo, para os pacientes que utilizaram esses medicamentos por período maior ou igual a 6 meses, a diferença da frequência desses efeitos adversos deixou de ser estatisticamente significativa. O melhor perfil de segurança GI foi evidenciado com a associação de coxibe com inibidor de bomba de prótons, mesmo para pacientes com passado de sangramento digestivo.¹⁹

O uso de AINE de uma forma geral está associado a um aumento de risco de morbimortalidade cardiovascular. Os coxibes e também os AINEs clássicos se associam a um aumento discreto de risco cardiovascular absoluto, sendo esses eventos relacionados a um período mais longo de uso (meses). Estudos que analisaram o conjunto dos ensaios comparando AINEs clássicos com o celecoxibe não encontraram diferenças significativas quanto à frequência desses eventos entre os dois grupos analisados.⁶ Entre os AINEs não seletivos, o

potencial de risco cardiovascular é muito semelhante entre os diferentes agentes, mas talvez seja pouco maior para o diclofenaco, seguido da indometacina, meloxicam, ibuprofeno e do naproxeno.⁷ Outros ensaios, contudo, não encontraram maior risco cardiovascular com o emprego do ibuprofeno.⁶ Estudos realizados com esse último agente indicam menor frequência de eventos cardiovasculares quando comparados com o celecoxibe, sugerindo um perfil com maior segurança, quando comparado aos primeiros.

Os resultados de diversos estudos demonstram a necessidade de atenção ao aumento de risco cardiovascular proporcionado pelo emprego desses agentes, o que reforça a necessidade de uma avaliação cuidadosa de cada paciente quanto a esse aspecto no momento da prescrição desses agentes.²⁰

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003.
2. Curhan GC, Bullock AJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Frequency of use of acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and aspirin in US women. *Pharmacoepidem Drug Saf.* 2002;11:687-693. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.732>
3. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidem Drug Saf.* 2008;17:822-33. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1592>
4. Viletti F, Sanches ACC. Uso Indiscriminado e/ou Irracional de Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) Observados em uma Farmácia de Dispensação. *Visão Acadêmica* (ISSN 1518-5192). 2009;10(1):69-76.
5. Carvalho VAP, Borgatto AF, Lopes LC. Nível de conhecimento dos cirurgiões-dentistas de São José dos Campos sobre o uso de anti-inflamatórios não esteroides. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2010; 15(Supl.1):1773-82.
6. Peterson K, McDonagh M, Thakurta S, Dana T, Roberts C, Chou R, et al. Drug class review: Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Update 4 final report. <http://derp.ohsu.edu/about/final-document-display.cfm>
7. Pinheiro RM, Wannmacher L. Uso Racional de Anti-inflamatórios Não Esteroides. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Tema05-aine.pdf>.
8. Schmidt M, Pedersen L, Maeng M, Lassen JF, Lash TL, Nielsen TT, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Cardiovascular Risks After Coronary Stent Implantation. *Pharmacotherapy.* 2011;31(5):458-468.
9. Antman E M, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation.* 2005;112:759-770.
10. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94:556-563. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000400019>.
11. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71:1524-1529.
12. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res.* 2013 July;56(2-3):267-86. <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-013-8398-7>
13. Barbhaya M, Solomon DH. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: an update on treatment issues. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:317-324.
14. Salpeter SR, Gregor P, Ormiston TM, Whitlock R, Raina P, Thabane L, et al. Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2006;119:552-559.
15. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108:1362-1370.
16. MacGettingan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicine lists in low, middle and high income countries. *PLOS Medicine.* 2013;10(2):1-6.
17. Dentali F, Douketis JD, Woods K, Thabane L, Foster G, Holbrook A, et al. Does celecoxib potentiate the anticoagulant effect of warfarin? A randomized, double-blind, controlled trial. *Annals of Pharmacotherapy.* Jul-Aug 2006;40(7-8):1241-1247.
18. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet.* 2003;361:573-574.
19. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Scalera A, Rochon S, Leloir J. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? *Arthritis & Rheumatism.* June 15 2007;57(5):748-755. <http://dx.doi.org/10.1002/art.22764>
20. Olsen AMS, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Andersson C, Folke F, Nielsen MB, et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs among Myocardial Infarction Patients – A Nationwide Study. *PLoS ONE.* 2013;8(1):1-9. e54309. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054309>