



ARTIGO DE REVISÃO

ETODOLACO. EFICÁCIA ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA EM OSTEOARTRITE. UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA NÃO SISTEMÁTICA SOBRE A SEGURANÇA GÁSTRICA, CARDIOVASCULAR, RENAL E EM ALERGIA DO ETODOLACO

ETHODYLAC. ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFICACY IN OSTEOARTHRITIS. A NON-SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW ON THE GASTRIC, CARDIOVASCULAR, RENAL, AND ALLERGY SAFETY OF ETODOLAC

CG Souza¹, MPG Souza²

Resumo

Os Autores destacam a importância da inflamação e realçam a participação do processo inflamatório na osteoartrite. Discutem o mecanismo de ação dos AINEs, dos coxibes em geral e do etodolaco em particular. Fazem uma revisão direcionada da literatura deste século sobre o etodolaco sob o ponto de vista da eficácia anti-inflamatória na osteoartrite, da eficácia analgésica e da segurança cardiovascular, gástrica, renal e em alergia.

Abstract

The Authors emphasize the significance of inflammation and its role in osteoarthritis. They discuss the mechanisms of action of NSAIDs, coxibs, and etodolac in treating this condition. Additionally, they conduct a thorough review of literature in the 21st century on etodolac, examining its anti-inflammatory and analgesic efficacy and evaluating its safety with regard to cardiovascular, gastric, renal, and allergy-related issues.

INTRODUÇÃO

A inflamação é o processo patológico mais presente nas doenças, inclusive nas doenças mecânicas e nas traumáticas.¹ Frequentemente os médicos precisam prescrever AINEs a seus pacientes inflamados.^{2,3} Frequentemente os pacientes se automedicam com AINEs para as mais diferentes situações. Por isso os AINEs são os medicamentos mais vendidos nas farmácias de todo o mundo, apesar de seus conhecidos eventos adversos.⁴ Na maioria das indústrias farmacêutica os AINEs são seu principal produto. Sempre será atual discutir AINEs.

Por exemplo, no caso da inflamação da membrana sinovial na osteoartrite (OA), sem o uso de um anti-inflamatório eficaz a inflamação progredirá e acelerará o processo degenerativo.^{5,6} Também, os fitoterápicos que devem ser usados para tratar a inflamação cartilaginosa da OA demoram para fazer

seu efeito^{2,7} e o paciente precisará também de um AINE como medicação de resgate nas agudizações.¹

O etodolaco é um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) que foi desenvolvido e introduzido no mercado sob o nome comercial "Lodine" em 1991. O ácido 2-(1,8-Diethyl-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b] indol-1-yl) acético, que é a estrutura química básica do etodolaco, não é diretamente derivado de um ácido acético específico. No entanto, ele é uma molécula sintética projetada especificamente para atuar como um anti-inflamatório não esteroide (AINE).⁸

Esta apresentação e atualização bibliográfica não sistemática está baseada em estudos da eficácia anti-inflamatória do etodolaco na osteoartrite OA, na analgesia em pós-operatórios, na segurança gástrica, característica dos coxibes, na segurança cardiovascular, na segurança renal e na segurança em alergia.

¹Graduado (1996) e Doutorado (2007) pela FMUSP. Diretor Científico da Consultoria Médica Souza e Passini.

²Graduado (1963) e Doutorado (1988) pela FMUSP. Médico Ortopedista do IOT do HC da FMUSP (1964-2007).



EVOLUÇÃO DOS AINEs: DA ASPIRINA AOS COXIBES

A inflamação e seus sinais cardiais, dor, calor, rubor e tumor foram descritos pela primeira vez por Celso no século 1.⁹ Atualmente não se deu muito valor a esta informação.

Ao longo de muitos anos usaram-se chás e poções obtidos de vegetais para tratar as doenças.⁵ Por exemplo, chá da casca do salgueiro para tratar a dor e a febre.⁹

Com a evolução da química orgânica foram extraídos os princípios ativos dos medicamentos naturais que eram usados até então,⁵ como a salicina extraída do chá de casca de salgueiro.⁹

Nos séculos 18 e 19 médicos químicos (hoje farmacêuticos) modificaram esses princípios ativos,⁵ como o ácido salicílico (AS) obtido a partir da salicina.⁹ A expressão “anti-inflamatório” só foi usada em meados do século 19 em relação ao efeito do ácido salicílico na podagra úrica.⁹

O AS natural foi acetilado a AAS em 1820 por Leroux, mas o AAS só foi obtido sinteticamente por Felix Hoffman em 1898 e se tornou o primeiro medicamento sintético a ser usado.⁹ A produção e uso de medicamentos sintéticos mudou a medicina e a farmácia do século 20.⁵

Durante o século 20 novos sais foram sintetizados e testados seus efeitos. Alguns foram descobertos como sendo anti-inflamatórios. Alguns sais anti-inflamatórios foram modificados e serviram de base para a criação de anti-inflamatórios mais potentes e mais seguros.^{2,9}

O etodolaco não é derivado de outro AINE, mas é uma molécula AINE desenvolvida independentemente para proporcionar alívio da dor e redução da inflamação, assim como outros AINEs. Ele tem uma estrutura química única, e seu mecanismo de ação é semelhante ao de outros AINEs, inibindo a produção de prostaglandinas, que são substâncias envolvidas na inflamação e na sensação de dor. É um AINEs inibidor preferencial da COX2. A dose oral de 400 mg produz uma concentração plasmática de 3,20 µg/mL que se inicia 30 minutos após a ingestão oral e atinge seu pico em 60 minutos. Este pico é mantido por 6 horas ou mais.⁸

Em 1950 foi descoberto e descrito o efeito anti-inflamatório do cortisol endógeno (Prêmio Nobel). Os anti-inflamatórios não esteroidais foram reunidos então sob as siglas AINE ou AINH.

Os mediadores químicos da inflamação também foram muito estudados. Foram encontrados mais de 20 grupos de mediadores. Dos 12 grupos mais estudados, (Tabela 1) três são trombogênicos. Isto é, a inflamação pode ser trombogênica.⁵

Os mediadores químicos da inflamação considerados mais importante são os derivados do ácido araquidônico. Na cadeia do ácido araquidônico são produzidos prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) e leucotrienos (LT).⁶ PG promovem reações inflamatórias e também de proteção celular da parede do estômago¹⁰ e do parênquima renal.¹¹ O TX inibe a agregação plaquetária, ou seja, é anticoagulante.

Duas enzimas (ciclooxigenases COX1 e COX2) atuam nessa cadeia. A COX1 estimula a produção de TX, de PG inflamatórias e das PG que tiram a proteção do estômago¹⁰ e do parênquima

Mediadores Inflamatórios

Prostaglandinas, prostaciclina e leucotrienos.

Citocinas inflamatórias. IL-6, IL1b, TNF-a.

Radicais livres produtos da oxidação, incompleta.

Mediadores Vasoativos

Aminas (Histamina e Serotonina).

Óxido Nítrico (NO).

Mediadores Trombogênicos

Sistema complemento.

Sistema de coagulação (fator de Hageman).

Fator de ativação plaquetária.

Degeneradores (Proteases)

Metalo Proteases Matriciais.

Colagenases, Estremolisinas.

Outros eicosanoides e neuropeptídeos.

Componentes lisossômicos dos leucócitos.

Tabela 1. Mediadores químicos da inflamação⁵.

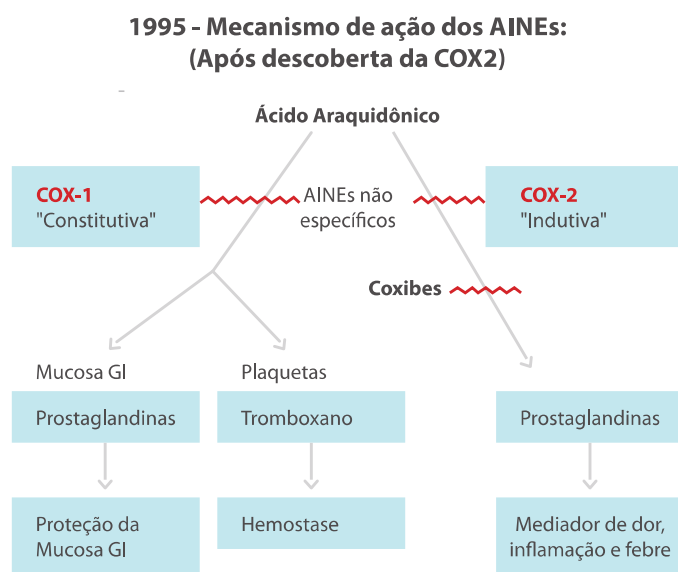


Figura 1. Cadeia do ácido araquidônico.¹²

renal.¹¹ A COX2 estimula apenas a produção de PG inflamatórias, não inibe a coagulação, nem agride o estômago (Figura 1¹²).^{4,10,12}

A existência da COX1 havia sido prevista por John Vane em 1951 (Prêmio Nobel), mas só foi identificada em 1991. Na mesma época foi identificada a COX2 e identificadas suas funções.^{11,12,13} Pareceu então que o ideal seria inibir só a COX2 e não a COX1. Os vários AINEs inibem estas COX em graus variados,

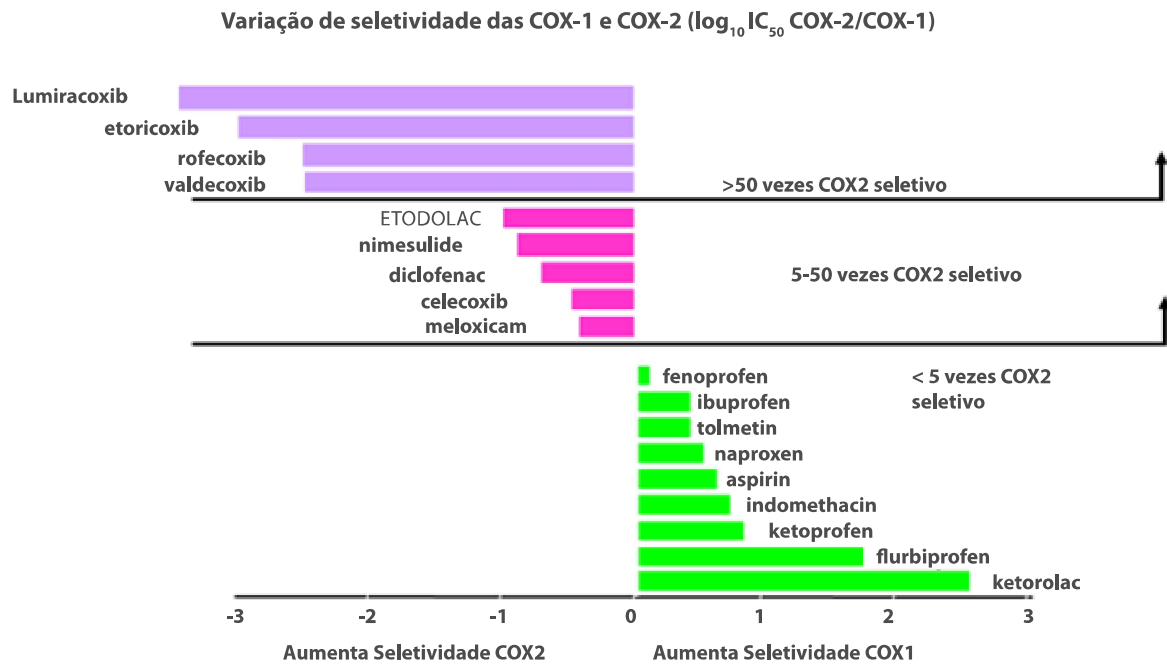


Figura 2. Seletividade dos AINEs.¹⁴

sendo então responsáveis tanto pela maior ou menor ação anti-inflamatória, como pelos seus efeitos colaterais.^{4,12}

Então, na última década do século 20 foram desenvolvidos novos AINEs inibidores seletivos da COX2 e estudada a seletividade dos AINEs já existentes, por exemplo, o etodolaco, em relação às COX.^{8,10} A Figura 2¹⁴ mostra esta relação.

Os quatro primeiros AINEs da Figura 2¹⁴, isto é, os AINEs com maior seletividade para a COX2, provocaram eventos adversos graves. Alguns foram retirados do mercado: o lumiracoxibe por hepatotoxicidade, o rofecoxibe por EAs cardiovasculares, e o valdecoxibe por risco cardiovascular e de Steven-Johnson. Ao etorecoxibe foi limitada a dose e dificultada a dispensação.

O 5º AINE da Figura 2 é o etodolaco. Então, no começo do século 21 foi desencadeada uma nova onda de estudos sobre a segurança do etodolaco, procurando EAs graves, sua eficácia analgésica e sua atuação na osteoartrite (OA).

OSTEOARTRITE

Ainda sabemos pouco sobre osteoartrite. Só recentemente (1.995) foi aceito que artrite e artrose são fases diferentes da mesma doença, a osteoartrite.⁵

OA é uma doença que pode se iniciar em jovens. Como tem longa evolução pode se manifestar só quando o paciente for idoso. Pode haver uma predisposição individual, e mesmo familiar, para OA.⁵

Teoricamente a doença progride por fases: 1A= inflamação de uma cartilagem agredida; 1B=degeneração superficial da cartilagem agredida; 2A= alteração físico-química do líquido sinovial; 2B= inflamação da membrana sinovial; 3A= degeneração profunda da cartilagem; 3B= hipertrofia do osso periarticular (osteofitose) e subcondral.¹⁵

Como a cartilagem articular é aneural e avascular sua

Fase, Processo Patológico e Quadro Clínico.

0. Pré osteoartrite	Agressão. Fatores predisponentes.
1A. Inflamação da cartilagem	Assintomática.
1B. Pré artrose (deg. cartilag.)	Dor no sobre uso, crepitação. RM e RX.
→	Dor de ritmo mecânico (protocinética).
2A. Sinovite (inflam. sinovial)	Dor de ritmo inflamatório.
2B. Artrite (derrame sinovial)	Dor incapacitante, aumento volume.
3A. Artrose (degen. articular)	Dor e incapacitante ao movimento.
3B. Degeneração óssea	Espessam. subcondral e osteofitose.
4. Hipotrofia de músculo e ligamentos peri articulares	Insuficiência articular, impotência funcional.

Tabela 2. Fases e quadro clínico da osteoartrite.¹⁵

doença não dói e a progressão é lenta, pois seu metabolismo é lento. Não temos marcadores biológicos e clínicos para elas. Para tratar as fases 1A, 1B e 2A usamos suplementos naturais, seguros para uso prolongado.² Para tratar a fase 2B e suas recaídas usamos AINEs.¹ O etodolaco é um AINE dos mais usados nesta situação.¹⁶

ESTUDOS EM EFICÁCIA ANTI-INFLAMATÓRIA NA OSTEOARTITE

Por ser um inibidor seletivo da COX2 o etodolaco é muito eficaz como anti-inflamatório na fase de inflamação sinovial (artrite) da osteoartrite. Selecionamos alguns estudos para demonstra-lo.



Em 1994 Todesco *et al*¹⁶ avaliaram a eficácia e segurança de 300 mg de etodolaco duas vezes ao dia em 315 pacientes com idade ≥ 60 anos, com comorbidades, e osteoartrite em fase sinovial. Houve melhora significativa em todas as variáveis clínicas avaliadas. Os autores concluíram que o Etodolaco é um tratamento eficaz e bem tolerado em pacientes idosos com doença inflamatória articular ativa.¹⁶

Mejjad *et al*¹⁷ em 2.000 avaliaram a eficácia de uma dose única de 300 mg de etodolaco em 16 pacientes com osteoartrite unilateral de quadril com dor e claudicação. Foi um estudo duplo cego, cruzado e placebo controlado. Aos 0, 60, 120 e 180 minutos a dor foi avaliada pela VAS e a claudicação pelo Locômetro de Bessou. Aos 60 minutos a dor já estava diminuída, mas a claudicação foi corrigida significativamente aos 180 minutos quando a dor estava bem reduzida.¹⁷

Pareek *et al*⁶ em 2010 compararam a eficácia e segurança de etodolaco 300 mg, 2X/dia, e etodolaco 300 mg + paracetamol 500 mg, 2X/dia, em crises agudas de OA de joelhos. Foi um estudo de grupos paralelos, randomizado, duplo cego, comparativo, multicêntrico com 220 pacientes entre 40 e 70 anos. A associação foi estatisticamente superior em todos os parâmetros analisados no estudo.⁶

Kumar *et al*¹⁸ em 2023 compararam 70 pacientes com OA de joelhos, 35 (20M/15F) tomando 400 mg de etodolaco 2X/d e 35 (14M/21F) tomando 8 mg de lornoxicam 2X/d. Avaliaram em 0, 3, 6 e 12 semanas. A diferença na VAS, e no WOMAC foram significantes a favor do etodolaco Flatulência, dispepsia e náusea foram EAs mais frequentes no grupo lornoxicam.¹⁸

ESTUDOS EM EFICÁCIA ANALGÉSICA

Como já dissemos, os AINEs são também analgésicos com eficácia variável contra a dor. Selecionamos aqui alguns estudos que mostram a forte eficácia analgésica do etodolaco.

Koisuka *et al*⁸, anestesiológistas, em 2004 verificaram a analgesia promovida pelo etodolaco (400 mg por sonda gástrica) associado a um supositório de buprenorfina no pós-cirúrgico imediato de revascularização cardíaca com esternotomia. Estes pós-operatórios exigem analgesia imediata para facilitar a respiração, exigem evitar sangramento e evitar gastralgias. Então, opioides e inibidores da COX1 devem ser evitados. Consideraram a analgesia por 400 mg de etodolaco como eficaz.⁸

Lin *et al*, em 2006,¹⁹ em estudo duplo cego compararam etodolaco 600 mg em três doses (0, 1 e 2 dias) com dexametasona, 8 mg, depois 4 mg, depois 2 mg na dor e inflamação pós-operatória do tratamento endodôntico de 90 pacientes (38M/52F) de 18 a 64 anos de idade (média 35,8 anos). Todos os dentes operados tinham inflamação periapical. A dexametasona é o tratamento padrão para esta situação neste serviço israelense. Concluem que o etodolaco produz a mesma analgesia que a dexametasona. Provavelmente seja pela ação anti-inflamatória¹⁹ e analgésica.

Kumar *et al* em 2009³ publicaram uma revisão sistemática de nove estudos randomizados, placebo controlado, em vários pós-operatórios imediatos. Concluem que o NNT para tratar 50% da dor é de 4,8 (3,5 a 7,8) com 100 mg e de 3,3 (2,7 a 4,2) com 200 mg. Comparam este NNT com os obtidos em outros

estudos com outros AINEs e concluem que são semelhantes e mais seguros.³

Tirunagaki *et al*²⁰ em 2009 fizeram uma revisão sistemática na Biblioteca Cochrane da eficácia analgésica de doses orais únicas de etodolaco no tratamento da dor pós-operatória moderada a grave. Foram 9 estudos randomizados, duplo cegos e placebo controlados com n=1.459 e doses de 25 mg a 1.200 mg (maioria entre 100 e 200 mg). O NNT para alívio de 50% da dor ao longo de 4 a 6 horas foi de 4,8 (intervalo de confiança de 3,5 a 7,8) para o etodolaco 100 mg e de 3,3 (IC de 2,7 a 4,2) para o etodolaco 200 mg. Os eventos adversos não foram relacionados diretamente à droga e não diferiram do grupo placebo.²⁰

Pareek *et al*,²¹ agora em 2011, compararam a eficácia analgésica da injeção de etodolaco 400 2X/dia e de diclofenado 75 mg 3X/dia no pós-operatório ortopédico imediato e mediato de 158 pacientes. As medidas do VAS em 4, 8, 12 e 24 horas favoreceram o etodolaco.²¹

Akbulut *et al*²² em 2013 compararam etodolaco, diclofenaco potássico e naproxeno na dor, edema e trismo após extração do terceiro molar impactado. Este tipo de estudo é padrão para avaliar eficácia analgésica de fármacos. Foi um estudo randomizado e duplo cego com 42 pacientes jovens. Os 3 grupos tomaram o AINE 1 hora antes da cirurgia. As extrações ocorreram sob anestesia local. A dor foi avaliada pela VAS na 6ª e 12ª horas e no 1º, 2º, 3º, 5º, e 7º dias subsequentes. Não houve diferença estatística. Inchaço e trismo foram avaliados no 2º e 7º dias. O diclofenaco foi estatisticamente melhor no inchaço do 2º dia. Não houve diferenças no 7º dia e nenhuma diferença para o trismo.²²

Óztürk *et al*²³ em 2013 compararam a eficácia e segurança de etodolaco 400 mg e 800 mg e paracetamol 1.000 mg, todos eles em dose única oral em 1.047 crises de enxaqueca. Não houve diferença significativa em resposta da dor em 2 horas, desaparecimento da dor em 2 horas, sustentação do resultado e recaídas.²³

Silva de Oliveira *et al*²⁴, em 2016, extraíram o 3º molar mandibular de 22 pacientes jovens e compararam a eficácia analgésica de etodolaco com ibuprofeno. Concluem que a ação na dor, no inchaço e no trismo foi superior com o etodolaco.²⁴

ESTUDOS EM SEGURANÇA GÁSTRICA

Por ser um inibidor fraco da COX1, não é esperado que o etodolaco provoque problemas gastrointestinais. No estudo de Todesco *et al*¹⁶ citado anteriormente apenas 30 pacientes apresentaram efeitos adversos mínimos. Foi encontrado sangue oculto nas fezes, que é um marcador sensível de sangramento gastrointestinal, em apenas 6 pacientes (2%). E isto poderia ter acontecido naqueles pacientes por outras causas.

Nishihara *et al*,²⁵ em 2001, reportaram que o etodolaco é usado como anti-inflamatório e analgésico, com sucesso, em OA de cachorros, com dose única diária. Porém, AINEs frequentemente causam úlcera no trato gastrointestinal alto de cachorros. Verificaram então a segurança gástrica em 15 cachorros jovens, machos, castrados, saudáveis com aspirina, 25 mg/Kg de peso 2X/d; placebo, 2X/d e etodolaco, 15 mg/Kg de peso 1X/dia + placebo 1X/d. Fizeram gastroscopia e exames hematológicos e sorológicos nos dias 0, 3, 7, 19, 14, 17, 21, 24 e 28. Concluíram



que etodolaco é seguro para ser usado em cachorros com osteoartrite.

Weideman *et al*⁹ em 2004 selecionaram 16.286 pacientes adultos ambulatoriais que tomaram etodolaco (o 5º na Figura 2) ou naproxeno (o 13º na Figura 2) em doses terapêuticas, em três anos. Concluem que etodolaco e naproxeno têm baixas taxas de eventos gástricos (0,24% e 0,90% respectivamente), mesmo quando associados a aspirina em baixas doses.¹⁰

Öztürk *et al*²³ em 2013 compararam a eficácia e segurança de etodolaco 400 mg e 800 mg e paracetamol 1.000 mg, todos eles em dose única oral em 1.047 crises de enxaqueca. Não houve diferença significativa na diminuição em 24 horas de náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia. Eventos adversos relacionados às drogas foram menores de 1%.²³

ESTUDOS EM SEGURANÇA CARDIOVASCULAR

Como os quatro coxibes mais seletivos para a COX2 tiveram problemas relacionados ao sistema cardiovascular, e o etodolaco é o 5º na lista (Figura 2), houve a preocupação de avaliar o efeito do etodolaco neste sistema.

Motsko *et al*²⁶ em 2006 estudaram a segurança cardiovascular de AINEs em 12.188 eventos em pessoas maiores de 35 anos (146 já haviam tido eventos cardiovasculares). Os AINEs foram usados a mais de 180 dias e a menos de 180 dias (chamaram de Evento Adverso “tardio” e EA “precoces”). Etodolaco, celecoxibe, rofecoxibe, e naproxeno foram comparados com ibuprofeno. Depois etodolaco foi comparado com celecoxibe e rofecoxibe. Os resultados foram ajustados pelo método de Regressão de Multivariáveis de Cox. Como resultado não houve EA cardiovascular “precoces” nem “tardio” com etodolaco e naproxeno. Não houve EA “precoces”, mas houve EA cardiovascular “tardio” com rofecoxibe e celecoxibe, principalmente nos pacientes maiores de 65 anos de idade.²⁶

Schmidt *et al*¹³ em 2022 analisaram 2 milhões de prontuários do Registro Nacional de Saúde da Dinamarca de pacientes que tivessem recebido prescrição de etodolaco, meloxicam, celecoxibe, etorecoxibe e diclofenaco, de 1999-2020. Procuraram Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE em inglês) e encontraram taxas maiores com diclofenaco, depois com etorecoxibe e celecoxibe e baixa incidência com etodolaco e meloxicam. O efeito foi mais forte em mulheres; em indivíduos com maior risco cardiovascular prévio; e com doses mais altas de diclofenaco.¹³

ESTUDOS EM SEGURANÇA EM ALERGIA

Aktas *et al*²⁷ em 2016 selecionaram 67 pacientes multi-reativos com urticária e angioedema a vários AINEs. Após 90 meses (média) da última reação administraram placebo, depois 100 mg de etodolaco a cada hora até completarem 400 mg. Foram seguidos por 20 meses e só um paciente relatou o EA alergia.²⁷

ESTUDOS EM SEGURANÇA RENAL

Os AINEs são potenciais agentes nefrotóxicos. Em 1999 foi proposto que os inibidores seletivos da COX2 não provocariam EAs renais.¹¹

Svensen *et al*¹¹ em 2.000, em estudo randomizado, duplo

cego, cruzado (3 vezes), placebo controlado compararam os efeitos de etodolaco, ibuprofeno e placebo em 18 voluntários saudáveis medicados durante 14 dias. Foi usada a dose de 300 mg de etodolaco e 800 mg de ibuprofeno e avaliados nove marcadores de injúria renal. Concluem que há pequenas diferenças entre as drogas, com prejuízo para o ibuprofeno, mas que as duas são muito seguras para a função renal.¹¹

Borges *et al*²⁸ em 2013 compararam a função renal em quatro AINEs usados oralmente em cachorros saudáveis e concluíram que etodolaco não provoca distúrbios renais em cachorros.²⁸

CONCLUSÕES

Do exposto podemos concluir que o etodolaco é um AINE bastante eficaz contra a inflamação e a dor. Tem muita indicação para ser usado em OA por sua eficácia e grande segurança nesses pacientes.

Apesar de ser um inibidor bastante potente para a COX2 o etodolaco não apresenta EAs cardiovasculares.

Por ser um inibidor fraco da COX1 o etodolaco não tem Eas gastrointestinais e renais.

No único, porém bastante extenso, estudo apresentado em segurança em alergia, o etodolaco revelou-se hipoalergênico.

REFERÊNCIAS

1. Souza MPG, Souza CG. Manejo Estratégico da Osteoartrite. Anti-inflamatórios Fitoterápicos. Harpagosídeos. Rev ABOOM. 2017;11:9-12.
2. Souza CG, Souza MPG. Tratamento da Osteoartrite: Colágeno Hidrolisado (CH) X Colágeno Não-Hidrolisado 2 (CN2). Rev ABOOM. 2018;14:9-11.
3. Tirunagari SK, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etodolac for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(3):CD007357.
4. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(13):7563-8.
5. Souza MPG, Souza CG. Fisiopatologia da Osteoartrite. In: Oliveira, Lindomar Guimarães. Tratado de Doenças Osteometabólicas. Goiânia: Kelps, 2020. p. 721-735.
6. Pareek A, Chandurkar N, Ambade R, Chandanwale A, Bartakke G. Efficacy and safety of etodolac-paracetamol fixed dose combination in patients with knee osteoarthritis flare-up: a randomized, double-blind comparative evaluation. Clin J Pain. 2010;26(7):561-6.
7. Camargo FL, Moraes FB, Paranaíba RM. Osteoartrite. Opções de Tratamento. In: Oliveira, Lindomar Guimarães. Tratado de Doenças Osteometabólicas. Goiânia: Kelps, 2020. p. 737-758.
8. Koizuka S, Saito S, Obata H, Sasaki M, Nishikawa K, Takahashi K, *et al*. Oral etodolac, a COX-2 inhibitor, reduces postoperative pain immediately after fast-track cardiac surgery. J Anesth. 2004;18(1):9-13.
9. Roca AJ. Historia de Los Medicamentos. Sociedad Colombiana de Medicina. 2008. p. 1-295.



10. Weideman RA, Kelly KC, Kazi S, Cung A, Roberts KW, Smith HJ, *et al.* Risks of clinically significant upper gastrointestinal events with etodolac and naproxen: a historical cohort analysis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1322-8.
11. Svendsen KB, Bech JN, Sørensen TB, Pedersen EB. A comparison of the effects of etodolac and ibuprofen on renal haemodynamics, tubular function, renin, vasopressin and urinary excretion of albumin and alpha-glutathione-S-transferase in healthy subjects: a placebo-controlled cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(5):383-8.
12. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*. 1995;44(1):1-10.
13. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Cardiovascular Risks of Diclofenac Versus Other Older COX-2 Inhibitors (Meloxicam and Etodolac) and Newer COX-2 Inhibitors (Celecoxib and Etoricoxib): A Series of Nationwide Emulated Trials. *Drug Saf*. 2022;45(9):983-994.
14. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004;18(7):790-804.
15. Souza MPG, Souza CG. MSM e seu papel no estresse oxidativo, na osteoartrite e no sistema músculo-esquelético. *Rev ABOOM* 2020;18:8-13.
16. Todesco S, Del Ross T, Marigliano V, Ariani A. Efficacy and tolerability of etodolac in aged patients affected by degenerative joint disease (osteoarthritis) in its active phase. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1994;14(1):11-26.
17. Mejjad O, Favre S, Dujardin F, Thomine J, Le Loët X, Weber J. Efficacy of etodolac on gait in hip osteoarthritis as assessed by Bessou's locometer: a randomized, crossover, double-blind study versus placebo. *Groupe de Recherche sur le Handicap de L'appareil Locomoteur. Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(3):230-5.
18. Kumar U, Ranjan P, Ranjan A, Kumar H, Kumar D, Prasad K. The clinical assessment of etodolac and lornoxicam in patients with osteoarthritis (OA) of the knee joint at a tertiary centre in Bihar. *Journal of Pharmaceutical Negative Results* 2023;14(3):667-71.
19. Shaul Lin, Liran Levin, Omri Emodi, Imad Abu El-Naaj, Micha Peled. Etodolac versus dexamethasone effect in reduction oftreatment: A double-blind study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:814–817.
20. Tirunagari SK, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etodolac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(3):CD007357.
21. Anil Pareek, Nitin Chandurkar, Anil Gupta, Vatin Desai, Hiranya Kumar S, Amit Swamy, *et al.* Comparative evaluation of efficacy and safety of etodolac and diclofenac sodium injection in patients with postoperative orthopedic pain. *Current Medical Research & Opinion* 2011;27(11):2107-2115.
22. Akbulut N, Üstüner E, Atakan C, Çölok G. Comparison of the effect of naproxen, etodolac and diclofenac on postoperative sequels following third molar surgery: a randomised, double-blind, crossover study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(2):e149-56.
23. 23. Öztürk V, Ertaş M, Baykan B, Sirin H, Özge A; Mig-Etol Study Group. Efficacy and safety of 400 and 800 mg etodolac vs. 1,000 mg paracetamol in acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, crossover, multicenter, phase III clinical trial. *Pain Pract*. 2013;13(3):191-7.
24. 24. Silva de Oliveira JC, Grossi de Oliveira GA, Bassi AP. Comparative Assessment of the Effect of Ibuprofen and Etodolac on Edema, Trismus, and Pain in Lower Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(8):1524-30.
25. 25. Nishihara K, Kikuchi H, Kanno T, Tanabe S, Sarashina T, Uzuka Y. Comparison of the upper gastrointestinal effects of etodolac and aspirin in healthy dogs. *J Vet Med Sci*. 2001;63(10):1131-3.
26. 26. Motsko SP, Rascati KL, Busti AJ, Wilson JP, Barner JC, Lawson KA, *et al.* Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Saf*. 2006;29(7):621-32.
27. Aktaş A, Kurt E. Long-Term Use and Tolerability of Etodolac In Patients With Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Urticaria and Angioedema. *CBU-S-BED* 2016;3(4):437-441.
28. Borges M, Marini Filho R, Laposy CB, Guimarães-Okamoto PT, Chaves MP, Vieira AN, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory therapy: changes on renal function of healthy dogs. *Acta Cir Bras*. 2013;28(12):842-7.