



Terapia patogenetica del dolore acuto in Ortopedia: ruolo dell'etoricoxib

Pathogenetic therapy of acute pain in Orthopedics: focus on etoricoxib

Giovanni Iolascon (foto), Sara Liguori, Marco Paoletta, Antimo Moretti, Giuseppe Toro

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Riassunto

I meccanismi patogenetici alla base della trasmissione del dolore comprendono la stimolazione dei nocicettori e la liberazione di mediatori della flogosi tra cui i derivati dell'acido arachidonico, prodotti dalle ciclossigenasi. Le ciclossigenasi (COX) rappresentano il principale bersaglio dei FANS, e in particolare la selettiva inibizione di COX-2 è il target d'azione di una sottocategoria di FANS, i COXIB. Tra i COXIB, l'etoricoxib è un farmaco maneggevole con un alto rapporto di selettività COX-1:COX-2 e rapido raggiungimento della massima concentrazione nel sangue ($T_{max} = 1$ ora).

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia e la safety di etoricoxib nel dolore acuto a seguito di traumi muscolo-scheletrici e chirurgia ortopedica, così come nel trattamento di infiammazione e dolore da patologia osteoarticolare.

Parole chiave: dolore acuto, ciclossigenasi, COXIB, efficacia, safety, etoricoxib

Summary

The pathogenetic mechanisms underlying pain transmission include the stimulation of nociceptors and the release of inflammatory mediators such as arachidonic acid derivatives, mediated by cyclooxygenases. Cyclooxygenases (COX) are the main target of NSAIDs, and the selective inhibition of COX-2 is the target of a subcategory of NSAIDs, COXIBs.

Among COXIBs, etoricoxib is a manageable drug with a high COX-1:COX-2 selectivity ratio and rapid peak plasma concentration ($T_{max} = 1$ h).

Several studies demonstrated efficacy and safety of etoricoxib in acute pain following musculoskeletal injuries and orthopedic surgery, as such as in treating inflammation and pain due to osteoarticular diseases.

Key words: acute pain, cyclooxygenase, COXIB, efficacy, safety, etoricoxib

Ricevuto: 17 marzo 2020
Accettato: 29 marzo 2020

Corrispondenza Giovanni Iolascon

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", via De Crecchio 4, 80138 Napoli
E-mail: giovanni.iolascon@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Iolascon G, Liguori S, Paoletta M, et al. Terapia patogenetica del dolore acuto in Ortopedia: ruolo dell'etoricoxib. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:133-139; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-250>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

La gestione del dolore acuto è una grande sfida per l'ortopedico; molto spesso infatti traumi e patologie osteoarticolari scatenano episodi che, seppur dapprima caratterizzati da acuto dolore, possono virare verso la persistenza e la cronicizzazione.

Il dolore acuto di per sé è un fenomeno positivo per la sopravvivenza della specie ed è conseguenza di uno stimolo lesivo (termico, chimico o meccanico) del tessuto non neurale con attivazione di specifici recettori. Il dolore acuto può essere classificato in tre sottotipi: (1) il dolore propriamente “nocicettivo” da stimolazione dei recettori meccanici ad alta soglia e a rapida conduzione (*first pain*) che dura pochi istanti e viene sostituito da (2) un dolore acuto meno intenso ma duraturo, da stimolazione di nocicettori di fibre più lente con soglia abbassata per la presenza di fattori della flogosi tissutale (dolore infiammatorio); questi due sottotipi vanno distinti dal (3) dolore neuropatico inteso come “lesione o malattia del sistema nervoso somatosensoriale”^{1,2}. I tre sottotipi possono essere variamente implicati nella genesi del quadro clinico del dolore acuto e soprattutto del dolore persistente e cronico.

Punto di partenza del dolore è quindi la nocicezione definita come “il processo neurale di *encoding* di stimoli nocivi”³. Il dolore, comunque, non è semplicemente la diretta espressione della nocicezione, ma rappresenta il frutto di un’integrazione centrale che coinvolge la cognizione e l’emozione⁴.

È noto, ad esempio, come gli atteggiamenti, le credenze e le personalità dei pazienti influenzino fortemente la loro esperienza immediata di dolore acuto. Oltre 50 anni fa, Beecher scoprì che soldati con dolore acuto richiedevano un bisogno di farmaci analgesici inferiore rispetto ai civili con lesioni comparabili. Egli osservò che un soldato ferito mirava al recupero mentre un civile temeva le ripercussioni sul lavoro e le conseguenti difficoltà sociali. Beecher condusse diversi studi utilizzando placebo e analgesici, e indagò in particolare su come la personalità e il livello culturale potessero modificare il vissuto del dolore acuto⁵⁻⁷. L’esperienza clinica, inoltre, ci porta a dubitare della dicotomica suddivisione, in base all’aspetto temporale, tra dolore acuto, con insorgenza recente e breve durata, e dolore cronico, ovvero persistente dopo la guarigione tissutale⁸.

È da sottolineare che sono comuni condizioni patologiche croniche, come la fibromialgia o l’osteoartrosi (OA), caratterizzate da un dolore, dapprima tipicamente nocicettivo, con successiva associazione di una componente neuropatica e per le quali si ipotizzano delle modifiche strutturali, non identificabili con precisione, dei recettori periferici, che darebbero luogo a una categoria di dolore recentemente definito come “nociplastico”, ovvero “dolore derivante da un’alterata nocicezione nonostante nessuna chiara evidenza di danno tissutale reale o minacciato che provoca l’attivazione di nocicettori periferici o evidenza di malattia o lesione del sistema somatosensoriale”⁹.

In circa un terzo dei casi di OA assistiamo infatti a un

correo di sintomi dapprima con caratteristiche algogene nocicettive, e progressivamente accompagnato a una componente neuropatica, indotta da un meccanismo di sensitizzazione centrale del dolore stesso^{10,11}. Questa progressione verso la persistenza e la cronicizzazione è quindi una temibile complicanza del dolore acuto di origine muscolo-scheletrica.

Obiettivo fondamentale dell’ortopedico, pertanto, è identificare e gestire in maniera rapida e mirata il dolore acuto, indirizzando il paziente alla sua risoluzione attraverso l’utilizzo di farmaci appropriati.

Il ruolo delle ciclossigenasi (COX) nel dolore acuto

Il principale meccanismo patogenetico del dolore acuto muscolo-scheletrico è l’infiammazione.

Gli stimoli nocivi intensi vengono rilevati ed elaborati da una classe specializzata di recettori sensoriali ad alta soglia, detti nocicettori, presenti a livello della pelle, dei muscoli, delle articolazioni, dei visceri e dei vasi. La loro attivazione può avvenire in via diretta o indiretta sia dai mediatori rilasciati dalle cellule danneggiate, come le prostaglandine (ad esempio PGE₂), sia dall’attivazione di macrofagi, mastociti e altre cellule immunitarie¹². Alla liberazione di questi mediatori in sede lesionale è dovuto anche il fenomeno della “sensitizzazione periferica”, caratterizzato da una soglia ridotta e da una maggiore reattività dei nocicettori per cambiamenti post-traduzionali degli stessi e dei canali ionici, causati dall’infiammazione. Tale fenomeno è alla base della iperalgesia del dolore persistente e cronico. Mentre tali sostanze chimiche, mediatori e neurotrasmettitori sono immagazzinate in vescicole a livello dei terminali sinaptici, l’acido arachidonico, il precursore delle prostaglandine, è immagazzinato nei fosfolipidi della membrana plasmatica¹³. Le ciclossigenasi, o prostaglandina-endoperossido sintasi, rappresentano gli enzimi chiave della cascata flogistica, grazie alla capacità di convertire l’acido arachidonico in prostaglandine e trombossani, “starter” dell’infiammazione.

Ad oggi, nell’uomo, ne riconosciamo essenzialmente due isoforme con un ruolo nella flogosi:

- la COX-1, enzima costitutivo dell’organismo coinvolto nella produzione basale di prostaglandine con attività modulatrice di alcune funzioni biologiche inclusa l’infiammazione acuta dopo stimolazione lipopolisaccaridica e la regolazione della sintesi dei leucotrieni; COX-1 tipicamente risiede in prossimità della membrana perinucleare interagendo con trombossano-sintasi, prostaglandina F-sintasi e due isoenzimi della prostaglandina D-sintasi generando trombossano A₂ (TXA₂), prosta-

glandina F2 alpha e prostaglandina D, rispettivamente ¹⁴;

- la COX-2, è un'isoforma inducibile (cioè prodotta solo dopo stimolazione biologica da parte di altri fattori), upregolata da stimoli infiammatori dopo esposizione dalle 3 alle 24 ore. Di preferenza si accoppia con la PGI-sintasi e tre PGE-sintasi (cPGES, mPGES-1 e mPGES-2) dando luogo a prostaciclina (PGI2) e PGE2, rispettivamente ¹⁴.

COX-2 strutturalmente differisce dalla COX-1 per una sostituzione isoleucina-valina in posizione 523. Entrambe le ciclossigenasi legano due molecole di O₂ all'acido arachidonico formando un composto ciclico da cui deriva la PGG2, precursore degli altri prostanoidi, diversi a seconda dell'espressione di questi enzimi nel sito di infiammazione ¹⁵.

In particolare, tra i prodotti della COX-2, PGE2 e PGI2 inducono vasodilatazione, edema e dolore ¹⁴. La PGE2 ha un ruolo chiave nella nocicezione in quanto responsabile dell'iperalgia primaria, abbassando la soglia di attivazione dei nocicettori e facilitando la trasduzione del segnale al cervello. Inoltre, diffonde nel midollo spinale, dove stimola il rilascio di sostanze come glutammato (Glu), sostanza-P (SP) o peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), e blocca la via inibitoria glicino-mediata. Pertanto la PGE2 contribuisce alla sensitizzazione periferica e centrale del dolore, promuovendo sia la *neurogenic inflammation* in corrispondenza del primo neurone sensitivo afferente a livello del midollo spinale sia la *neurogenic neuroinflammation*, ovvero il coinvolgimento dei neuroni corticali all'infiammazione; quest'ultima, se persiste nel tempo, conduce alla risposta maladattativa, fenomeno alla base della cronicizzazione del dolore ¹⁶.

Diversi studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che l'ossigenazione da parte di COX-2 e dei suoi derivati di due endocannabinoidi, N-arachidonoiletanolamina (AEA) e 2-arachidonoilglicerolo (2-AG), porta alla formazione di prodotti di degradazione detti prostamidi, che agiscono come agenti pro-infiammatori ¹⁷.

Inoltre, le prostaglandine prodotte durante la flogosi, attraversando la barriera emato-encefalica, contribuirebbero alla termoregolazione, inducendo la febbre ¹⁸.

C'è da specificare che la COX-2, da sempre considerata squisitamente associata all'infiammazione, si ritrova espressa in condizioni basali a livello dei vasi e dei reni, dove avviene la produzione di PG con attività antitrombotica e di regolazione sulla perfusione renale. In particolare la PGE2 è sintetizzata dall'epitelio tubulare e dalle cellule interstiziali espresse nei tubuli renali e ha un ruolo nella regolazione del trasporto di ioni cloro e sodio nell'ansa di Henle; la PGI2, invece, risiede nella corticale renale, con-

trollando la velocità di filtrazione glomerulare e la secrezione di renina ¹⁹.

Inoltre, l'enzima COX-2 è espresso anche nel sistema nervoso centrale in particolare a livello dell'ippocampo, dell'amigdala e dei neuroni glutammatergici, sottolineando un suo ruolo nei meccanismi responsabili della plasticità sinaptica e della *long-term potentiation* ²⁰⁻²². Ad oggi, l'enzima COX-2 si conferma protagonista della flogosi e del dolore in particolare negli stadi acuti di patologia, pertanto la sua selettiva inibizione, a opera di una specifica classe di FANS, i COXIB, rappresenta un target terapeutico fondamentale.

Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi tipo 2

I COXIB, o inibitori selettivi della ciclossigenasi di tipo 2, rientrano nella categoria dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), gruppo di sostanze estremamente eterogeneo per struttura e proprietà chimiche. La loro spiccata selettività per COX-2 ne promuove gli scarsi effetti avversi periferici gastrointestinali, anche se dotati di un modesto profilo di sicurezza per reazioni cardiovascolari ²³. In base ai rapporti di selettività COX-1/COX-2 studi *in vitro* hanno dimostrato che il celecoxib ha un rapporto simile al diclofenac (IC₅₀ 30 e 29 rispettivamente) mentre l'etoricoxib è identificato come il farmaco con il rapporto più alto ^{24,25}.

Attualmente, i COXIB approvati in Europa per l'utilizzo clinico sono celecoxib, etoricoxib e parecoxib ^{26,27}.

Come per altri FANS, anche l'uso dei COXIB presenta un certo rischio cardiovascolare, alla cui base vi è lo squilibrio tra inibizione di PGI2 e produzione di trombossano A2 (TXA2), sostanza in grado di attivare l'aggregazione piastrinica e favorire la vasocostrizione, in particolare in corrispondenza dei piccoli vasi ²⁶. In una recente metanalisi che confrontava la safety di celecoxib, etoricoxib e rofecoxib, in soggetti con OA di ginocchio e/o anca ²⁸, è emerso un accettabile profilo di sicurezza dei COXIB. Il loro uso induceva, infatti, un lieve incremento del rischio di eventi avversi gastrointestinali rispetto al placebo, in particolare di ulcera peptica (RR 1,19, 95% CI 1,03-1,38; I2 = 0%) e dolore addominale (RR 1,40, 95% CI 1,08-1,80; I2 = 0%), mentre sul versante cardiovascolare, vi era un aumento del rischio di ipertensione arteriosa per il solo rofecoxib; il rischio di *heart failure* (HF) *related events* risultava aumentato nei pazienti che utilizzavano i COXIB rispetto al placebo (RR 1,68, 95% CI 1,22-2,31; I2 = 0%) anche se il rischio di HF congestizio non risultava aumentato in maniera significativa nei pazienti trattati rispetto al placebo (RR 1,18, 95% CI 0,24-5,71; p = 0,944; I2 = 0%) ²⁸; è da considerare, comunque, che la durata media dei tratta-

menti negli studi presi in considerazione era superiore alle sei settimane.

Sul sistema nervoso centrale, non sono apprezzabili differenze in termini di eventi avversi tra l'utilizzo di COXIB e l'utilizzo di placebo (RR 0,94, 95% CI 0,84-1,04; 0%)²⁸.

In termini di efficacia clinica, il confronto tra celecoxib, etoricoxib e diclofenac non ha mostrato differenze nella gestione del dolore da OA^{24,25,29}.

In una recente metanalisi, da Costa et al. hanno dimostrato che tra le dosi massime *pro die* approvate per OA di ginocchio, diclofenac 150 mg/die ed etoricoxib 60 mg/die risultavano l'opzione terapeutica migliore, con il 100% di probabilità di raggiungere la *Minimum Clinically Important Difference* (MCID)^{29,30}.

Pertanto, ad oggi, possiamo confermare che i COXIB

sono farmaci antinfiammatori e antidolorifici maneggevoli e idonei alla gestione del dolore acuto di origine muscoloscheletrica (Fig. 1).

L'etoricoxib nella gestione del dolore acuto

L'etoricoxib è un COXIB altamente maneggevole dato il suo alto rapporto di selettività COX-1: COX-2 (tre volte più selettivo del rofecoxib e valdecoxib e quindici volte del celecoxib)³¹ e i trascurabili effetti avversi gastrointestinali. Inoltre, confrontando etoricoxib con altri COXIB, si osserva che il tempo necessario al farmaco per raggiungere la massima concentrazione nel sangue è breve (Tmax = 1

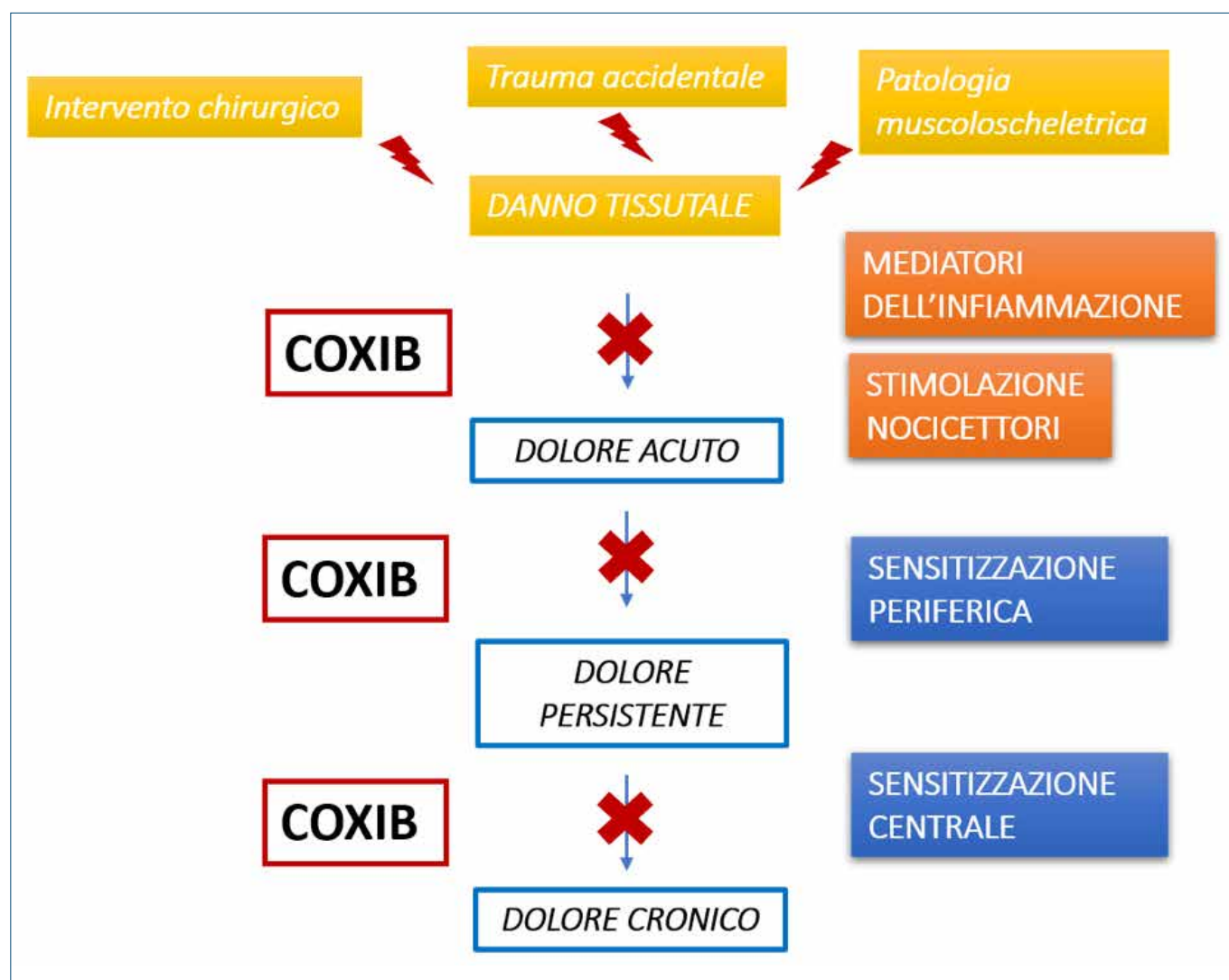


Figura 1. Basi fisiopatologiche dell'azione dei COXIB sulla flogosi e sul dolore.

ora), a differenza, ad esempio, del celecoxib la cui Tmax è di 2-3 ore³². Di conseguenza, etoricoxib si dimostra efficace nel controllo del dolore acuto e, clinicamente, è indicato per alleviare il dolore e l'infiammazione associati al trauma occasionale o post-chirurgico e nelle fasi acute di patologie infiammatorie croniche come la spondilite anchilosante, dove viene utilizzato anche come *disease modifying drug*³². Un'altra forma di dolore acuto adeguatamente trattato con farmaci antinfiammatori e antidolorifici come FANS e COXIB da linee guida è la lombalgia acuta³³.

Numerosi studi clinici hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di etoricoxib nel ridurre il dolore postoperatorio nella chirurgia ortopedica rispetto al placebo o ad altro FANS, sia come prevenzione farmacologica che nel trattamento postoperatorio. Etoricoxib ha dimostrato un'efficacia superiore a placebo e al celecoxib nell'analgesia preventiva per il controllo del dolore post-ricostruzione del legamento crociato anteriore³⁴. Florescu et al. hanno dimostrato che nell'artroplastica totale di ginocchio, intervento spesso accompagnato da un decorso post-operatorio doloroso che può minare il recupero funzionale del soggetto operato, etoricoxib alla dose di 120 mg, somministrato dopo l'intervento e nel primo giorno postoperatorio, ha dimostrato un maggiore controllo del dolore rispetto al placebo e al ketoprofene 200 mg/die, con una riduzione del consumo di oppioidi e una maggiore durata dell'analgesia³⁵. Inoltre una recente metanalisi che ha analizzato l'efficacia e la sicurezza dei COXIB nella gestione del dolore post-operatorio da artroplastica totale d'anca e di ginocchio, conferma la riduzione del dolore misurato con *Visual Analogue Scale* (VAS) e la diminuzione del consumo di morfina nei tre giorni successivi all'intervento³⁶. L'efficacia di etoricoxib è stata confermata anche nella gestione del dolore post-traumatico: uno studio in doppio cieco, randomizzato, condotto su pazienti con distorsione di caviglia valutati entro massimo 24 ore dal trauma, ha dimostrato l'efficacia di etoricoxib alle dosi di 90 e 60 mg/die in termini di riduzione del dolore; inoltre entrambi i dosaggi risultavano ben tollerati dai pazienti³⁷. Infine, ampio spazio va dato all'utilizzo di etoricoxib nel management dell'OA. Ad oggi, da linee guida, non vi è una terapia conservativa che sia risolutiva nel trattamento di questa patologia³⁸⁻⁴⁰. Recentemente il paracetamolo, tipicamente identificato come farmaco di prima linea per il controllo del dolore acuto nell'OA (dose max 3 g/die) dato anche il buon profilo di sicurezza, non è fortemente raccomandato non portando sostanziali benefici rispetto al placebo^{40,41}. Pertanto le principali linee guida sulla gestione farmacologica dell'OA approvano in prima battuta

l'utilizzo di FANS per il trattamento del dolore e della flogosi in questi pazienti³⁸⁻⁴⁰.

In particolare, uno studio osservazionale *real-life* ha potuto dimostrare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della monodose giornaliera di etoricoxib (60 mg/die per 4 settimane) in una popolazione di pazienti di età > 75 anni, affetta da OA, non-responder all'utilizzo di FANS o oppioidi nel mese precedente. Questo studio ha consentito di darci informazioni sul miglioramento del dolore, della mobilità articolare, della qualità di vita e sulla soddisfazione al trattamento con etoricoxib in una fascia di pazienti affetta da OA definita *elderly*, e pertanto normalmente non presente nei trial clinici⁴² e non idonea al *long-term use* di oppioidi, a causa della sua dose-dipendenza e dell'incremento del rischio fratturativo, di ospedalizzazione e mortalità nell'anziano⁴³.

Pertanto etoricoxib conferma avere il potenziale per l'utilizzo come *pain-relief* anche nella popolazione anziana.

Infine, da un punto di vista patogenetico, negli ultimi anni si sta confermando il ruolo del *transforming growth factor-beta* (TGF- β) e del *nerve growth factor* (NGF) nella patogenesi dell'OA: il TGF- β è responsabile della riduzione della sintesi delle collagenasi e della produzione di un inibitore delle metalloproteinasi, mentre il NGF, presente ad alte concentrazioni nel liquido sinoviale di pazienti con OA, favorisce la sensitizzazione periferica e contribuisce a una disorganizzata innervazione della cartilagine⁴⁴. Un recente studio ha utilizzato modelli murini in cui era stata indotta l'OA, attraverso una lesione del legamento crociato anteriore di ginocchio, per paragonare l'effetto di etoricoxib in terapia orale dopo circa 8 settimane dall'intervento versus gruppo *sham* (soluzione fisiologica) e gruppo *naive* (non sottoposto all'intervento e non trattato). Attraverso misurazione immunoistochimica, si è rilevata una *up-regulation* di TGF- β e una inibizione del NGF nel gruppo trattato con etoricoxib, a dimostrare un suo ruolo importante nel rallentare la progressione e mitigare la nocicezione in modelli sperimentali di ratti con OA⁴⁴.

Conclusioni

La gestione del dolore acuto rappresenta da sempre un'importante sfida in ambito ortopedico. I COXIB sono considerati farmaci validi nel management del dolore acuto muscolo-scheletrico. L'etoricoxib si conferma efficace e con un buon profilo di sicurezza nella gestione del dolore acuto post-traumatico, post-operatorio e nelle riacutizzazioni di patologie infiammatorie croniche che coinvolgono l'apparato muscolo-scheletrico.

Highlights

- Il dolore acuto muscolo-scheletrico rientra tra le cause più frequenti di visita ortopedica e la sua gestione deve essere tempestiva e mirata verso la risoluzione attraverso l'utilizzo di farmaci appropriati, per scongiurare la temibile complicità della cronicizzazione.
- La PGE₂, prodotto dell'azione della COX-2 sull'acido arachidonico, è un noto mediatore del dolore che agisce attraverso l'abbassamento della soglia di attivazione dei nocicettori o fenomeno dell'iperalgia primaria. Inoltre promuove il coinvolgimento dei neuroni corticali all'infiammazione e, in caso di dolore persistente, favorisce la risposta maladattativa.
- La COX-2 è un enzima indotto dal danno tissutale con un ruolo chiave nel dolore e nella flogosi in fase acuta. I COXIB, appartenenti alla categoria dei FANS, attraverso la selettiva inibizione della COX-2, promuovono la risoluzione dell'infiammazione e del dolore.
- I COXIB sono farmaci ad azione antinfiammatoria e analgesica con indicazione nel trattamento del dolore acuto di origine muscolo-scheletrica.
- L'etoricoxib è un COXIB maneggevole, efficace e sicuro per alleviare il dolore e l'infiammazione associati al trauma accidentale, post-chirurgico e per la gestione delle riacutizzazioni di patologie infiammatorie croniche che coinvolgono l'apparato muscolo-scheletrico.

Bibliografia

- IASP taxonomy. Available at: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociceptivepain>.
- IASP taxonomy. Available at: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Neuropathicpain>.
- IASP taxonomy. Available at: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociception>.
- Auvray M, Myin E, Spence C. The sensory-discriminative and affective-motivational aspects of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:214-23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.07.008>
- Lasagna L, Mosteller F, van Felsinger JM, et al. A study of the placebo response. *Am J Med* 1954;16:770-9.
- Denton JE, Beecher HK. New analgesics. I: methods in the clinical evaluation of the new analgesics. *JAMA* 1949;141:1051-57.
- Lasagna L. The psychophysics of clinical pain. *Lancet* 1962;2:572-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(62\)90445-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(62)90445-2)
- Carr BD, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999;353:2051-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03313-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03313-9)
- Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* 2016;157:1382-6. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000507>
- Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33:101415. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>
- Trouvin AP, Perrot S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine* 2018;85:429-34. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.08.002>
- Flood P, Rathmell JP, Shafer SL. *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 5th ed. Wolters Kluwer Health 2015.
- Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res* 2001;41:299-332. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(01\)00289-9](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(01)00289-9)
- Grosser T, Theken KN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibition: pain, inflammation, and the cardiovascular system. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:611-22. <https://doi.org/10.1002/cpt.794>
- Hanna VS, Hafez EAA. Synopsis of arachidonic acid metabolism: a review. *J Adv Res* 2018;11:23-32. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.03.005>
- Varrassi G, Alon E, Bagnasco M, et al. Towards an effective and safe treatment of inflammatory pain: a delphi-guided expert. *Consensus Adv Ther* 2019;36:2618-37. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01053-x>
- Maccarrone M, Bab I, Bíró T, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:277-96. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.02.008>
- Lazarus M, Yoshida K, Koppari R, et al. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nat Neurosci* 2007;10:1131-3. <https://doi.org/10.1038/nn1949>
- Hao S, Hernandez A, Quiroz-Munoz M, et al. PGE(2) EP(3) receptor downregulates COX-2 expression in the medullary thick ascending limb induced by hypertonic NaCl. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307:F736-746. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00204.2014>
- Yang H, Zhang J, Breyer RM, et al. Altered hippocampal long-term synaptic plasticity in mice deficient in the PGE2 EP2 receptor. *J Neurochem* 2009;108:295-304. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05766.x>
- Famatafreshi H, Karimian M. Prostaglandins as the agents that modulate the course of brain disorders. *Deg Neurol and Neuromusc Dis* 2020;10:1-13. <https://doi.org/10.2147/DNND.S240800>
- Hewett SJ, Bell SC, Hewett JA. Contributions of cyclooxygenase-2 to neuroplasticity and neuropathology of the central nervous system. *Pharmacol Ther* 2006;112:335-57. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.04.011>
- Walker C. Are all oral COX-2 selective inhibitors the same? A consideration of celecoxib, etoricoxib, and di-

- clofenac. *Int J Rheumatol* 2018;2018:1302835. <https://doi.org/10.1155/2018/1302835>
- 24 McKenna F, Borenstein D, Wendt H, et al. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled, randomised, double-blind comparison. *Scand J Rheumatol* 2001;30:11-8. <https://doi.org/10.1080/030097401750065265>
- 25 Zacher J, Feldman D, Gerli R. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19:725-36. <https://doi.org/10.1185/030079903125002469>
- 26 Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1481-92. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)00125-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00125-9)
- 27 Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4:605-21. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.36>
- 28 Curtis E, Fuggle N, Shaw S. Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019;36(Suppl 1):25-44. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00664-x>
- 29 da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2017;390:e21-e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0)
- 30 Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:337-50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>
- 31 Riendeau D, Percival MD, Brideau C, et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:558-66.
- 32 Kwiatkowska B, Majdan M, Mastalerz-Migas A, et al. Status of etoricoxib in the treatment of rheumatic diseases. Expert panel opinion. *Reumatologia* 2017;55:290-7. <https://doi.org/10.5114/reum.2017.72626>
- 33 Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:514-30. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>
- 34 Boonriong T, Tangtrakulwanich B, Glabglay P, et al. Comparing etoricoxib and celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:246. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-246>
- 35 Florescu SC, Anastase DM, Munteanu AM, et al. Postoperative etoricoxib versus ketoprofen administration for pain management after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind controlled study. *Journ Anest* 2015;12:1-6.
- 36 Jiang M, Deng H, Chen X, et al. The efficacy and safety of selective COX-2 inhibitors for postoperative pain management in patients after total knee/hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2020;15:39. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-1569-z>
- 37 Silva RT, Petri FC, De Souza LF, et al. Analgesia in ankle sprain: study with etoricoxib. *Rev Dor, São Paulo*, 2012;13:104-10.
- 38 Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578-89. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- 39 Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:149-62. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
- 40 Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21:577-9. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-21-09-577>
- 41 Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004257. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004257.pub2>
- 42 Huang WN, Tso TK. Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly. *Bosn J Basic Med Sci* 2018;18:87-94. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2017.2214>
- 43 Stein C, Kopf A. Pain therapy - Are there new options on the horizon. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33:101420. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.06.002>
- 44 Wen ZH, Lin YY, Chang YC, et al. The COX-2 inhibitor etoricoxib reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: the roles of TGF- β 1 and NGF expressions in chondrocytes. *Eur J Pain* 2020;24:209-22. <https://doi.org/10.1002/ejp.1478>