

# Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais \*

## Cyclooxygenase-2 Inhibitors Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs: Current Issues

Carmen Luize Kummer, TSA<sup>1</sup>, Tereza Cristina R. B. Coelho, TSA<sup>2</sup>

### RESUMO

Kummer CL, Coelho TCRB - Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais

**Justificativa e Objetivos** - Devido à alta incidência de efeitos colaterais relacionados aos antiinflamatórios não hormonais (AINES), a descoberta de duas isoformas da enzima ciclooxigenase, classificadas como: COX-1 ou constitutiva e COX-2 ou indutiva, formulou o paradigma que as propriedades antiinflamatórias dos AINES seriam mediadas através da inibição da enzima COX-2; já os efeitos colaterais, do bloqueio da COX-1. Entretanto, a isoforma COX-2 tem sido detectada constitutivamente em tecidos normais, levantando a dúvida sobre o quão realmente são seguros os inibidores específicos desta enzima. O objetivo desta revisão é relatar as mais recentes evidências clínicas e experimentais envolvendo a COX-2 e os compostos inibidores desta isoforma.

**Conteúdo** - São exibidos os novos conceitos sobre as diferenças estruturais entre COX-1 e COX-2, a existência destas isoformas nos diversos tecidos, os resultados de experimentos em animais e humanos, além da observação clínica dos compostos inibidores específicos COX-2 (coxibs). Algumas prováveis novas indicações de antiinflamatórios não esteróides, principalmente coxibs, na demência de Alzheimer e em neoplasias são exemplificadas.

**Conclusões** - Os coxibs representam importante avanço farmacológico no tratamento antiinflamatório, reduzindo a incidência de lesões gastrointestinais e apresentando possível indicação na prevenção de neoplasias e doenças neurológicas. No entanto, tais compostos apresentam efeitos colaterais indistinguíveis dos AINES convencionais e são drogas de alto custo. Como toda medicação de recente lançamento no arsenal médico, maiores avaliações são necessárias para o estabelecimento da real segurança destes compostos.

UNITERMOS - ANALGÉSICOS, Antiinflamatório: inibidores da ciclooxigenase-2

### SUMMARY

Kummer CL, Coelho TCRB - Cyclooxygenase-2 Inhibitors Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs: Current Issues

**Backgrounds and Objectives** - Due to the high incidence of NSAID-related side-effects, the discovery of two cyclooxygenase isoforms, classified as: COX-1 or constitutive and COX-2 or inductive, has formulated the paradigm that NSAIDs anti-inflammatory properties would be mediated by COX-2 inhibition, and side-effects, by COX-1 blockade. However, COX-2 has been constitutively detected in normal tissues raising the question of how really safe are specific inhibitors of such enzyme. This review aimed to report new clinical and experimental evidences involving COX-2 and its specific inhibitors.

**Contents** - New concepts on structural differences between COX-1 and COX-2, the existence of these isoforms in different organic tissues, and animal and human experiments are reported, in addition to clinical observations of specific COX-2 inhibitors (coxibs). Potential new therapeutic indications of NSAIDs, mainly coxibs, for Alzheimer's disease and cancer are emphasized.

**Conclusions** - Coxibs are an important pharmacological advance for anti-inflammatory treatment, decreasing the incidence of gastrointestinal adverse effects and probably playing a role in the prevention of cancer and neurological diseases. However, similar side-effects from conventional NSAIDs still exist, and also, coxibs are high-cost drugs. Like any new medication, further evaluations are needed to determine the actual safety profile of such compounds.

KEY WORDS - ANALGESICS, Anti-inflammatory: cyclooxygenase-2 inhibitors

### INTRODUÇÃO

Conhecidos pela humanidade há cerca de 100 anos, os compostos antiinflamatórios não esteróides (AINES)

estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados na prática médica. Apresentam um amplo espectro de indicações terapêuticas, como: analgesia, antiinflamação, antiipirese, profilaxia contra doenças cardiovasculares<sup>1</sup>.

Para o anesthesiologista, os AINES são importantes instrumentos no tratamento da dor pós-operatória. Como droga única, possuem excelente eficácia analgésica na dor pós-operatória leve. Em quadro algico de intensidade moderada a grave, podem ser usados em associação com outros compostos, como opióides, por exemplo, reduzindo doses analgésicas e a incidência de efeitos colaterais destes compostos.

O processo inflamatório consiste na resposta orgânica mais precoce diante de lesão tissular ou infecção. Este processo fisiológico envolve uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão<sup>2</sup>.

\* Recebido da (**Received from**) Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

1. Mestranda em Fisiologia e Farmacologia da UFPE  
2. Responsável pelo CET/SBA do HC da UFPE

Apresentado (**Submitted**) em 04 de outubro de 2001  
Aceito (**Accepted**) para publicação em 06 de dezembro de 2001

Correspondência para (**Mail to**):  
Dra. Carmen Luize Kummer  
Rua Fernando Simões Barbosa, 50/102 - Boa Viagem  
51020-390 Recife, PE  
E-mail: kummerspencer@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

Diante de um trauma tissular, o acúmulo local de prostaglandinas, tromboxanos e outros mediadores químicos (substância P, serotonina etc) ocasionam a “sensibilização periférica” da dor, que se caracteriza por uma alteração no limiar de nociceptores, com conseqüentes hiperalgia (sensibilidade exacerbada ao estímulo nóxico) e/ou alodinia (sensações não dolorosas sendo experimentadas como dor). Estes nociceptores sensibilizados enviam sinais, via fibras nervosas aferentes A delta e C, para o corno posterior da medula, onde fazem sinapses principalmente com neurônios das lâminas I, II e V e, como conseqüência, geram a “sensibilização central” da dor. A partir da medula, o estímulo doloroso ainda prossegue via trato espinotalâmico para estruturas como tálamo e córtex cerebral, onde existe muito mais a se esclarecer sobre a sensibilização dolorosa nessas áreas (Figura 1). Vane<sup>4</sup> foi o primeiro a propor que os efeitos terapêuticos e colaterais dos antiinflamatórios não esteroidais resultavam da inibição da enzima ciclooxigenase por estes compostos. Assim, tais agentes reduzem a síntese de prostaglandinas, diminuindo a intensidade do processo inflamatório e conseqüentemente a nocicepção periférica<sup>5,6</sup>. Também tem sido atribuído a tais agentes um possível efeito antinociceptivo central<sup>7</sup>. A enzima ciclooxigenase apresenta duas isoformas intituladas COX-1 e COX-2. A partir de descobertas que rotulam a COX-1 como fisiologicamente constitutiva, agindo como citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária e COX-2 ou indutiva, a qual surgia apenas em situação de trauma tissular, inflamação etc<sup>6,8</sup>, surgiu a idéia de que inibidores específicos da COX-2 impediriam o processo inflamatório sem os efeitos colaterais indesejáveis, principalmente distúrbios gastrintestinais, advindos do bloqueio inespecífico da COX.

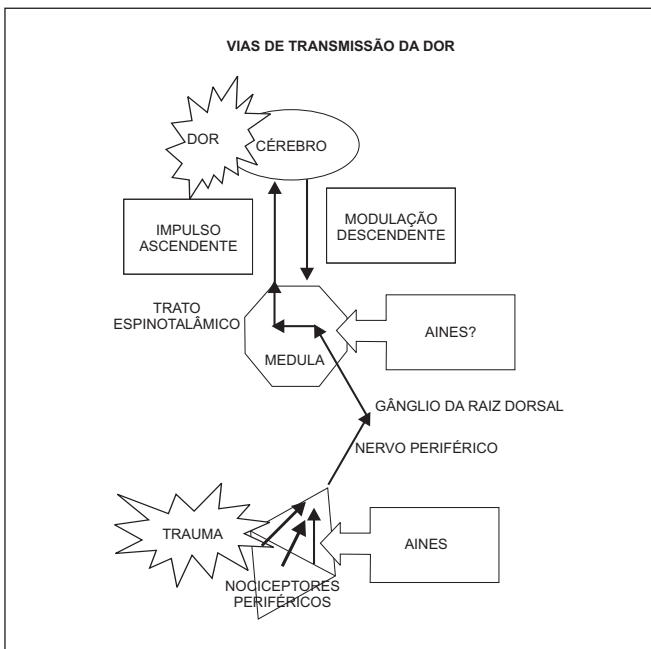


Figura 1 - Vias de Transmissão da Dor e Locais de Intervenção dos AINES. Adaptado de Gottschalk e col.

No entanto, há evidências recentes da presença de COX-2 em determinados tecidos humanos e de animais, pondo em discussão se o uso de agentes antiinflamatórios com inibição específica desta isoforma teriam realmente vantagens sobre os AINES convencionais.

O objetivo da presente revisão é descrever recentes evidências de funções adicionais da COX-2 e o possível impacto clínico do uso de AINES inibidores específicos desta enzima.

### ÁCIDO ARACDÔNICO E PROSTAGLANDINAS

O ácido aracdônico (AA) apresenta papel regulador chave na fisiologia celular. Consiste em um ácido graxo de 20 carbonos, liberado a partir de fosfolipídios de membrana através da enzima fosfolipase A2, a qual pode ser ativada por diversos estímulos (químico, inflamatório, traumático, mitogênico). É convertido pela prostaglandina (PG) G/H sintase citosólica, também denominada ciclooxigenase (COX), nos compostos intermediários PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub> (Figura 2).

A enzima prostaglandina G/H sintase, apresenta dois sítios catalíticos: o sítio ciclooxigenase e o sítio peroxidase. O sítio ciclooxigenase converte o AA em PGG<sub>2</sub>, que por sua vez é reduzida ao intermediário instável, PGH<sub>2</sub> pelo sítio peroxidase, o qual não é inibido pelos AINES<sup>9</sup>.

A PGH<sub>2</sub> é convertida pelas isomerases tissulares específicas em múltiplos prostanóides (prostaglandinas e tromboxanos). As PGs podem agir de forma parácrina ou autócrina através de duas classes de receptores: os receptores de membrana ligados à proteína G, e os receptores nucleares PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*)<sup>1</sup> (Figura 3).

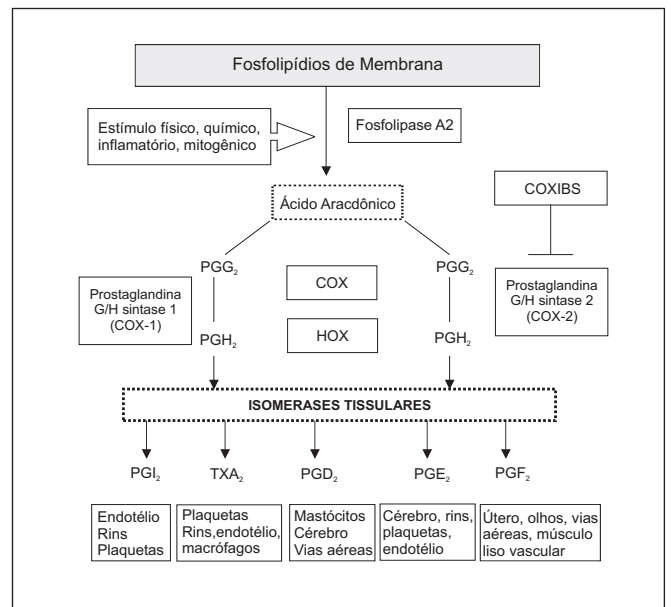


Figura 2 - Produção de Prostanóides (tromboxanos e prostaglandinas) a partir do metabolismo do ácido aracdônico. Adaptada de Fitzgerald e col<sup>12</sup>.  
 Legenda: COX= Ciclooxigenase; HOX= Hidroperoxidase; PG= prostaglandina; TX= tromboxano

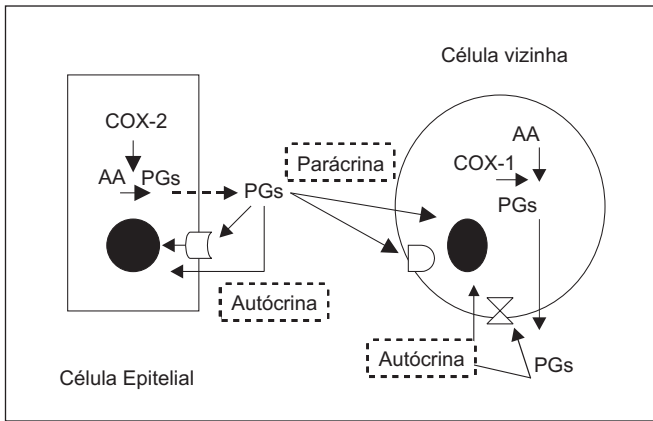


Figura 3 - Esquema demonstrativo dos potenciais mecanismos envolvidos na regulação mediada pela ciclooxigenase via ação parácrina e autócrina. AA: ácido aracdônico; PGs: prostaglandinas. As PGS podem agir via receptor citoplasmático de membrana (acoplado à proteína G), ou via receptores nucleares PPARs (ver texto). Para ativar os PPARs, as prostaglandinas podem agir diretamente do citoplasma para o núcleo, sem necessariamente ter que sair da célula

Pela diversidade de receptores específicos e vários mecanismos reguladores, explica-se a variedade clínica de atuação das PGs, como: papel central na inflamação, coagulação sanguínea, ovulação, parturição, metabolismo ósseo, crescimento e desenvolvimento neuronal, cicatrização de feridas, função renal, tônus vascular e respostas imunes. Por conta deste amplo papel das prostaglandinas na fisiologia humana, não é surpreendente a possibilidade de vários efeitos colaterais mediante o uso de AINES.

### CICLOOXIGENASE (COX)

Apesar da COX ter sido identificada há mais de 20 anos<sup>4</sup>, maior progresso no entendimento de suas funções tem acontecido na última década. O impulso nas pesquisas advém do fato dos AINES terem comprovada eficácia em diversas indicações terapêuticas, mas apresentarem importantes efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais. O termo COX deve-se ao seu proposto mecanismo de ação consistir na formação de peróxidos bicíclicos (endoperóxidos) a partir da oxigenação de ácidos graxos polinsaturados<sup>10</sup>. Nos últimos anos, tem se tornado claro que existem duas isoformas homólogas da COX, sendo referidas como COX-1 e COX-2<sup>11</sup>. Em quase todos os tecidos normais foi detectada a presença estrutural da COX-1<sup>1</sup>, e baixos a indetectáveis níveis da COX-2, a qual pode ser expressa em maior quantidade mediante presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais<sup>12,13</sup>, sugerindo sua relevância no câncer e em processos inflamatórios. Expressão aumentada de COX-2 também tem sido implicada na Doença de Alzheimer, além de outras condições neurológicas. Desta forma, à COX-1 foi dado o nome de constitutiva; à COX-2, indutiva.

Embora aproximadamente 60% homólogas, com peso molecular cerca de 70kD, e com similares mecanismos de meta-

bolização do AA<sup>14</sup>, as isoformas COX-1 e 2 apresentam algumas diferenças como:

- Seqüência genética diferente para cada isoforma. Os genes são regulados por dois sistemas independentes e diferentes, apesar da reação enzimática por eles catalisada ser idêntica<sup>1,15</sup>;
- O sítio de ligação do agente inibidor na isoforma COX-2 é estruturalmente cerca de 25% maior que o da COX-1<sup>9</sup>, apresentando também local de ligação secundário, além do sítio catalítico. Isto tem permitido o desenvolvimento de agentes que bloqueiam a atividade COX-2, especificamente em concentrações que apresentam mínimos efeitos COX-1. O mesmo composto pode funcionar como um inibidor COX-2 em baixas concentrações e inibidor competitivo da COX-1 quando em altas dosagens<sup>16</sup>. As bases moleculares para tais diferenças ainda não são completamente entendidas<sup>10</sup>;
- A COX-1 é uma enzima presente na maioria dos tecidos. Diante de quadros inflamatórios, a atividade desta isoforma não parece ser alterada ou apresenta um aumento discreto de 2 a 4 vezes na sua expressão<sup>1,12</sup>. Em menores quantidades, a COX-2 encontra-se em determinados tecidos como cérebro, intestinos, rins, testículos, glândula tireóide, pâncreas<sup>17</sup>; diante de quadro inflamatório, sua expressão é aumentada cerca de 20 vezes ou mais;
- Além do ácido aracdônico, a COX-2 também é capaz de agir no metabolismo de outras substâncias como: ácido linolênico e ácido linoléico<sup>14</sup>.

Recentemente foi proposta a existência de uma terceira isoforma desta família enzimática, denominada COX-3, a qual, ao contrário da COX-1 e COX-2, não produziria prostanóides pró-inflamatórios, mas sim substâncias antiinflamatórias<sup>18</sup>. Tal evidência poderia explicar os períodos de remissão visto em casos de doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide.

Em geral, os AINES inibem, de forma variável, ambas as isoformas COX em suas dosagens terapêuticas. Deste modo, passaram a ser caracterizados de acordo com sua capacidade de inibição COX-1 e 2. Tal característica é expressa em termos de IC<sub>50</sub> (a concentração necessária para inibir 50% da atividade COX) usando sistemas de testes *in vitro*. Razões de IC<sub>50</sub> para COX-1 e 2 têm sido calculadas para avaliar a capacidade de inibição de cada isoforma; uma baixa relação COX-2/COX-1 implica em ser o agente relativamente seletivo para COX-2. A tabela I mostra as relações trazidas na literatura para alguns compostos. Tais relações podem ser usadas como guia para a possível seletividade *in vivo* de um determinado composto, porém como são testes realizados *in vitro*, sofrem influência da técnica utilizada, das variedades de espécies usadas para as mensurações (humano, suíno, bovino etc), dentre outros fatores<sup>9,19</sup> (Tabela I).

Tabela I - Relação COX-2/COX-1 para alguns dos AINES Convencionais mais Prescritos

AINES	COX-2/COX-1	AINES	COX-2/COX-1
Meloxicam	0,8	Naproxen	0,6
Piroxicam	250	Ibuprofen	15
Diclofenaco	0,7	Paracetamol	7,4
Indometacina	60	Aspirina	166

Dois agentes que mostram algum grau de inibição "preferencial" COX-2 são o meloxicam e o nimesulide. Para estes compostos tem sido difícil atribuir relação de "segurança" gastrointestinal quando comparados com os demais AINES convencionais, já que apesar de preferencial inibição COX-2, as doses terapêuticas destas drogas também resultarão em redução na atividade COX-1<sup>9</sup>.

Se em sua dosagem terapêutica um determinado antiinflamatório inibe apenas a isoforma COX-2, sem interferência na atividade COX-1, denomina-se agente inibidor específico COX-2. Tais compostos foram intitulados **coxibs**. O primeiro composto a ser aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso nos Estados Unidos foi o **celecoxib**<sup>20</sup>, em dezembro de 1998. Meses após, em maio de 1999, foi introduzido outro inibidor específico COX-2, chamado **rofecoxib**<sup>21</sup>. Por pouparem a COX-1, os coxibs foram introduzidos como uma nova classe de antiinflamatórios não esteroidais de eficácia equivalente<sup>22</sup> e provável menor índice de complicações que os tradicionais AINES<sup>23</sup>. Recentemente foi introduzido no mercado o **parecoxib**, o primeiro inibidor específico da COX-2 para uso parenteral e com propriedades farmacológicas semelhantes aos demais coxibs<sup>24,25</sup>.

## INIBIDORES DA COX-2 E EFEITOS TECIDUAIS

### Função Renal

Prostaglandinas são importantes moduladores fisiológicos do tônus vascular e equilíbrio hídrico em rins de mamíferos, incluindo modulação da hemodinâmica glomerular, reabsorção tubular de sódio e água e regulação da secreção de renina<sup>1</sup>.

Diante de hipovolemia, o sistema renina-angiotensina-aldosterona renal é ativado, o que contribui para vasoconstrição sistêmica e maior reabsorção de sódio e água, na tentativa de manter níveis tensionais adequados. Ao mesmo tempo, a angiotensina provoca síntese de prostaglandinas renais vasodilatadoras, as quais são sintetizadas às custas da COX-1<sup>16</sup>, a qual está presente no endotélio, glomérulo e ductos coletores renais. Assim o rim consegue manter RFG e FSR durante condições iniciais de vasoconstrição sistêmica. Na presença de AINES, e conseqüente inibição de prostaglandinas, este mecanismo protetor falha, podendo ocasionar isquemia e dano renal irreversível.

Determinados pacientes encontram-se em maior dependência das prostaglandinas renais vasodilatadoras para o ade-

quado funcionamento deste órgão, por exemplo: idosos, indivíduos com insuficiência cardíaca, doenças renais prévias, diabéticos, cirróticos, hipovolêmicos. São pacientes nos quais o uso de AINES implica maior incidência e gravidade dos efeitos colaterais renais.

O fato do avançar da idade ser associado com declínio progressivo da função renal gera sérias implicações para a segurança do uso de antiinflamatórios em pacientes idosos<sup>20</sup>. Já em adultos jovens, sem história prévia de alterações renais, os AINES não parecem interferir na função deste órgão podendo ser indicados sempre que necessário<sup>26</sup>.

A síntese de prostaglandinas em túbulos renais distais interfere com o metabolismo de sódio e água, sendo produzidas principalmente por intermédio da COX-1. AINES convencionais, conseqüentemente, podem ocasionar edema e retenção de sal, os quais estão entre os mais comuns efeitos adversos AINES-associados envolvendo o rim<sup>20</sup>.

Entre outras complicações, existem: hipercalemia, hiponatremia, ou mesmo o desenvolvimento de falência renal aguda, síndrome nefrótica, necrose papilar aguda<sup>20</sup>.

Quase todas as classes de agentes anti-hipertensivos, com exceção dos bloqueadores de canais de cálcio e antagonistas da angiotensina II, necessitam de síntese normal de PGs vasodilatadoras para completa atividade anti-hipertensiva. Assim, AINES impedem a completa efetividade terapêutica de muitos compostos anti-hipertensivos e, inclusive, de drogas diuréticas<sup>20</sup>.

Pelos conseqüentes efeitos antinatriuréticos e vasoconstritores dos AINES convencionais, oriundos principalmente da inibição da COX-1, o advento dos inibidores específicos da COX-2 trouxe a possibilidade de menor índice destes efeitos colaterais.

No entanto, estudos recentes têm mostrado a presença da COX-2 constitutivamente na mácula densa e em células intersticiais da medula renal de animais<sup>1</sup>. Em situações experimentais como: deprivação de sódio, estados de hiperfiltração, inibição de enzima de conversão da angiotensina, administração de diuréticos ou ainda hipertensão renovascular, foi detectada maior expressão da COX-2 na região da mácula densa renal, o que aumenta a probabilidade de prostanoídes gerados por esta isoforma serem importantes mediadores da produção de renina e do *feedback* tubuloglomerular<sup>16,26-28</sup>.

A medula renal é o local da maior síntese de prostaglandinas e apresenta importante expressão de COX-1 e também COX-2. A COX-1 predomina nos ductos coletores medulares; e a COX-2, em células medulares intersticiais<sup>13</sup>. Desidratação e conseqüente hipertonicidade medular em coelhos resultou em maior indução de COX-2 nesta região<sup>13,29</sup>. Esta isoforma parece manter a viabilidade das células intersticiais medulares, pois em situações experimentais de desidratação e posterior tratamento com inibidores da COX-2, houve indução da apoptose (morte celular programada). Todavia, a simples deprivação de água não interferiu na sua sobrevivência<sup>30</sup>. Estes dados podem ter importantes implicações no entendimento da patogênese da lesão medular renal associada com AINES, além de propor o possível papel

da COX-2 como coadjuvante na preservação da função renal.

Prostaglandinas derivadas da COX-2 também podem ter papel crítico na manutenção do fluxo sanguíneo medular renal e excreção de sódio. A medula renal interna parece apresentar importante papel na homeostase hidroeletrolítica<sup>31</sup>. PGs medulares intersticiais podem modular reabsorção de soluto e água também através de efeitos diretos na absorção de sódio pelo ramo ascendente da alça de Henle e ducto coletor. A perda do efeito inibitório tônico da PGE<sub>2</sub> (derivada da COX-2) na reabsorção de sódio em tais segmentos pode contribuir para a retenção deste íon e conseqüente resistência a terapêuticas anti-hipertensivas, vistos com o uso de AINES<sup>32</sup>. Juntas, estas observações sugerem que a inibição da COX-2 na medula renal deve aumentar a retenção de sódio, comprometer o fluxo sanguíneo medular, piorando a lesão hipóxica e prejudicando a viabilidade da célula intersticial medular.

Ao avaliar a influência da COX-2 no desenvolvimento renal, ratos com ausência completa do gene para esta isoforma, demonstraram graves interrupções na gênese deste órgão e progressiva deterioração funcional com o avançar da idade<sup>1,16</sup>.

Relatos de casos mostrando disgenesia renal em recém-nascidos de mulheres usuárias de AINES convencionais durante a gestação, sugerem papel das PGs no desenvolvimento renal e, conseqüentemente, da enzima COX. Na tentativa de analisar o papel da COX-2, inibidores específicos desta isoforma administrados a ratos previamente ao nascimento limitaram a nefrogênese e o desenvolvimento glomerular<sup>33</sup>. Tais fatos levantam a hipótese da participação da COX-2 no desenvolvimento renal normal.

Recentes trabalhos sugerem que a COX-2 é também expressa em podócitos glomerulares e células endoteliais de artérias e veias no rim humano<sup>16</sup>. Em indivíduos com mais de 60 anos foi detectada expressão renal da COX-2 tanto na mácula densa quanto em células intersticiais medulares, o que pode ser secundário à diminuição basal da produção de renina associada à idade<sup>34</sup>. Tais fatos aumentam a probabilidade do envolvimento da COX-2 no sistema renina-angiotensina e conseqüentemente no equilíbrio hidroeletrolítico.

Em pacientes hígidos, inibidores da COX-2 induziram marcada redução na excreção da 6-ceto-PGF<sub>1α</sub>, metabólito da prostaciclina renal; no entanto, não houve alteração na taxa de filtração glomerular<sup>16</sup>. Tais resultados relacionam-se com o fato da produção de prostaciclina renal poder ser dependente da atividade da COX-2, possivelmente na vasculatura renal, contribuindo para o balanço de sódio. Novas evidências também apontam para possível ação da COX-2 na filtração glomerular<sup>26</sup>.

Há relatos recentes de casos associando o uso de coxibs com lesão renal diagnosticada clínica e laboratorialmente<sup>8,35</sup>. Em tais casos, os pacientes apresentavam fatores de risco para nefrotoxicidade induzida por drogas, tais como: doença cardiovascular, nefropatia preexistente e já estavam em uso corrente de várias medicações diferentes. Os quadros clínicos e laboratoriais consistiram em falência renal aguda,

distúrbios hidroeletrolíticos (hipercalcemia, hiponatremia, edema, insuficiência cardíaca). Interrupção da droga e tratamento clínico de suporte em torno de 3 a 4 semanas resultaram na normalização da função renal em todos os doentes. Alguns pacientes ainda precisaram de hemodiálise por grave acidose metabólica e hipercalcemia.

Apesar do risco de toxicidade renal associada com o uso de AINES convencionais ser relativamente baixa, cerca de 5% dos indivíduos em uso de tais agentes podem desenvolver uma ou mais das complicações renais descritas previamente<sup>20</sup>. Tal estimativa pode aumentar principalmente diante de fatores de risco como idade avançada, insuficiência cardíaca, cirrose hepática, doença renal prévia, uso concomitante de outros medicamentos e hipovolemia, dentre outros.

Portanto, a isoforma COX-2 também encontra-se constitutivamente no rim e parece contribuir para o adequado funcionamento deste órgão. Deste modo, inibidores específicos desta isoforma são capazes de desenvolver efeitos colaterais no sistema renal semelhantes aos ocasionados pelos AINES convencionais.

### Função Gastrointestinal

Lesões agudas gastrointestinais estão entre os efeitos colaterais mais freqüentes e graves associados com AINES convencionais. O risco de perfuração e ulceração gástrica apresenta incidência 3 a 4 vezes maior em usuários destes compostos<sup>36</sup>.

A COX-1 parece ter fundamental papel em manter a arquitetura glandular do estômago. Constitui-se na única isoforma identificada na mucosa gástrica de animais normais, incluindo humanos, estando intimamente envolvida na prevenção de erosões e ulcerações<sup>16</sup>.

Entretanto, diante de infecções ou úlceras gástricas já formadas, assim como infecção pelo *Helicobacter pylori*<sup>12</sup>, detecta-se maior expressão de COX-2 nas células epiteliais do estômago, induzindo a formação de prostaglandinas que contribuem para a cicatrização destas lesões<sup>1,37</sup>. Tais prostaglandinas, dentre elas a PGE<sub>2</sub> com atividade predominante, agem estimulando a secreção de fluidos e cloretos pela mucosa, o que impede a invasão de bactérias na circulação sistêmica<sup>38</sup>. Logo, tratamento com inibidores específicos da COX-2 podem retardar a cicatrização de úlceras já formadas ou ainda reduzir a capacidade de defesa diante da presença de microorganismos invasores, apesar de provavelmente não iniciarem o dano gástrico como observado com AINES convencionais<sup>39</sup>.

O uso de AINES convencionais está relacionado a alto risco de dano na mucosa gastrointestinal, incluindo úlceras, erosões e, ainda, complicações como sangramento gastrointestinal, perfuração e obstrução<sup>16</sup>. O provável mecanismo para tal toxicidade é a inibição da atividade da isoforma COX-1, que produz as prostaglandinas citoprotetoras PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>. Estas são responsáveis pela manutenção da integridade da mucosa gástrica, reduzem a secreção de ácido, aumentam a secreção de bicarbonato e melhoram o fluxo sanguíneo na microcirculação da mucosa<sup>36,38</sup>. O sangramento

gastrointestinal relaciona-se também à inibição da atividade da COX-1 plaquetária<sup>40</sup>.

Dentre os AINES, usuários de piroxicam e azapropazona apresentaram os maiores riscos de desenvolvimento de lesão gástrica. Todos os outros AINES convencionais apresentam risco semelhante<sup>36</sup>.

Inibidores seletivos da COX-2 são associados com menos dano gastrointestinal que AINES convencionais. No entanto, ainda apresentam moderados efeitos adversos, como dispepsia e náusea<sup>1</sup>. Mecanismos que tentam explicar a persistência destes sintomas ainda não são claros. Hipóteses têm sido levantadas como a possível ação de AINES, convencionais ou não, em células neuronais (centrais ou periféricas), evocando tais sintomas<sup>36,37</sup>.

Dois grandes ensaios clínicos, envolvendo cerca de 8000 pacientes, avaliaram a eficácia dos coxibs e o risco associado de complicações gastrointestinais: o *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR), e o *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study* (CLASS). A conclusão em ambos foi a de que os coxibs são realmente mais seguros que os AINES não seletivos, apresentando cerca de 40 a 60% de redução nas complicações gastrointestinais. Os inibidores específicos da COX-2 (coxibs) não inibem a COX-1 em doses terapêuticas, mas o efeito poupador da COX-1 nunca é completo, principalmente em altas dosagens<sup>12</sup>.

No entanto, ainda existem pontos a serem esclarecidos, pois a probabilidade de desenvolvimento de lesões gástricas em paciente em uso de AINES depende de fatores de risco preexistentes (ex: fumantes, indivíduos em uso de anticoagulante, corticosteróides, pacientes que necessitam de altas doses de AINES, em uso de aspirina, alcoólatras, idosos, história de úlcera péptica e/ou dispepsia prévia)<sup>41</sup>. Indivíduos com história de úlcera péptica e sangramento gastrointestinal em uso de AINE têm risco de complicações gastrointestinais em torno de 5% ao ano, em contraste com uma incidência de 0,4% de chance em pacientes sem história prévia<sup>12</sup>.

Pacientes com úlcera gástrica diagnosticada devem preferentemente ter outra forma de analgesia que não seja AINES enquanto se submetem ao tratamento da lesão. Caso não seja possível a suspensão do antiinflamatório, deve ser prescrito um protetor gástrico potente, como por exemplo, um inibidor da bomba de prótons e manter vigilância para as possíveis complicações gastrointestinais<sup>42</sup>.

#### Funções Hepática e Pancreática

Antiinflamatórios não-esteroidais, particularmente diclofenaco de sódio, têm sido associados a graves quadros de hepatotoxicidade<sup>43</sup>. Em uma revisão de casos clínicos envolvendo 7400 pacientes, ocorreu disfunção hepática em 0,8% daqueles tratados com celecoxib comparados com 0,9% dos tratados com placebo e 3,7% dos que usaram diclofenaco de sódio<sup>44</sup>.

Recentes relatos de casos mostraram que o celecoxib foi associado ao desenvolvimento de hepatite e pancreatite<sup>43,45</sup>. Uma explicação possível para tal associação é a presença de sulfonamida na estrutura química do celecoxib, o que de-

scadearia reação de natureza alérgica, devendo ser evitado em indivíduos intolerantes à sulfa<sup>43</sup>. No entanto, ainda persistem dúvidas sobre a possibilidade de reação cruzada entre celecoxib e outras medicações sulfonamidas (ex: antibióticos), já que o radical sulfa deste inibidor COX-2 não possui estrutura amina aromática, a principal envolvida com reações alérgicas adversas<sup>46</sup>.

A patogênese da pancreatite associada a AINES pode ser explicada também com base em experimentos animais, os quais sugerem um papel protetor das prostaglandinas nas células pancreáticas<sup>45</sup>.

#### Sistema Cardiovascular e Função Plaquetária

A manutenção do fluxo sanguíneo normal e a apropriada resposta trombogênica à lesão vascular necessitam de um adequado equilíbrio entre a atividade do tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) produzido pela plaqueta, e a ação da prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) derivada da célula endotelial.

As plaquetas, por serem anucleadas, apresentam apenas um suprimento da isoforma COX-1, não sendo capazes de produzir enzimas em situações de ativação<sup>1,40</sup>. O TXA<sub>2</sub> é o principal eicosanóide originado pela COX-1 nestas células, e sua biosíntese encontra-se aumentada em síndromes de ativação plaquetária, como angina instável e doença oclusiva arterial periférica. Apresenta potencial agregador plaquetário, vasoconstritor, além de estimular a proliferação de músculo liso<sup>47</sup>.

Contrabalançando o TXA<sub>2</sub>, a formação de eicosanóides em síndromes de ativação plaquetária também parece prover maior expressão de COX-2 pelas células endoteliais, resultando na produção de PGI<sub>2</sub>, a qual possui ação vasodilatadora, antiagregante e inibidora da proliferação de músculo liso vascular<sup>12,16,47</sup>. Maior expressão tanto da COX-1 quanto da COX-2 tem sido detectada em artérias ateroscleróticas<sup>14,48</sup>. Há estudos experimentais mostrando que a inativação do receptor genético para PGI<sub>2</sub> resulta em maior susceptibilidade para trombose *in vivo*<sup>47</sup>.

Na presença de aspirina, um inibidor irreversível da COX-1 plaquetária, não ocorre formação do TXA<sub>2</sub> e, ao mesmo tempo, não há interferência com a biosíntese basal de PGI<sub>2</sub>, o que justifica a eficácia deste composto em reduzir significativamente a incidência de infarto agudo do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral em pacientes com alto risco para tais complicações<sup>48,49</sup>.

Recentemente foi descrito que o estresse de cisalhamento endotelial (*shear stress*), o qual se refere à força exercida pelo fluxo sanguíneo na parede do vaso, induz a expressão da COX-2 nas células endoteliais e, também, que substanciais quantidades de prostaglandinas endoteliais resultam da ação da COX-2<sup>12,16</sup>.

AINES não seletivos geram um impacto equilibrado nestes fatores pró e antitrombóticos, e por conta de sua ação reversível na COX, não se constituem em agentes cardioprotetores ideais. Pacientes que necessitam de prevenção devem ser tratados com aspirina em baixas doses<sup>39,47</sup>.

Inibidores específicos COX-2 suprimem a produção de PGI<sub>2</sub> pelas células endoteliais, enquanto não apresentam efeito na produção de TXA<sub>2</sub> plaquetário<sup>50</sup>. O conseqüente desequilíbrio a favor de fatores pró-trombóticos pode levar à agregação plaquetária e vasoconstrição, com maior tendência para oclusão vascular e isquemia tissular<sup>37</sup>. Apesar de ser uma preocupação teórica, ainda não existem evidências clínicas que suportem tal risco<sup>39</sup>.

Investigações têm sido realizadas a fim de determinar a combinação terapêutica ideal para pacientes que necessitem de profilaxia cardiovascular e, ao mesmo tempo, terapêutica antiinflamatória. A combinação freqüentemente prescrita é aspirina em baixas doses associada a AINES convencionais e, pelo risco aditivo de complicações gastrointestinais, é também associado um protetor gástrico (inibidores da bomba de prótons). No entanto, AINES competem com a aspirina pelo mesmo local de ligação, o que pode levar ao antagonismo competitivo entre estes agentes e menor eficácia da profilaxia cardiovascular. Já os inibidores seletivos da COX-2, pela possível tendência trombótica, não parecem ser benéficos nestes pacientes, mas ao mesmo tempo, quando usados em conjunto a baixas doses de aspirina, não apresentam interação competitiva<sup>47,51</sup>.

#### Sistema Nervoso

As prostaglandinas são conhecidas por mediar febre, reações inflamatórias no tecido neural e mais recentemente, por influenciarem na função cerebral<sup>1,16</sup>.

Também foi detectado o papel da COX-2 no desenvolvimento do sistema nervoso e como importante modulador da resposta neural durante a vida adulta. Níveis desta isoforma aumentam dramaticamente após convulsões e atividade mediada pelo receptor NMDA<sup>1</sup>.

O papel da COX-2 e de inibidores específicos desta isoforma na função cerebral humana ainda é desconhecido. Estudos mostram que altas doses de AINES podem ser associadas ao reversível *deficit* cognitivo em idosos. Por outro lado, o uso prolongado destes compostos em baixas doses pode prevenir o declínio da função cognitiva, mas ainda precisa ser determinado se tal proteção é oriunda de efeito antiinflamatório (o qual modifica a evolução da Demência de Alzheimer) ou mediada por efeito plaquetário (reduzindo o risco de doença cerebrovascular)<sup>52</sup>.

Apesar da observação epidemiológica de menor incidência da Doença de Alzheimer entre usuários de AINES, avaliações clínicas mais profundas são necessárias para tal indicação terapêutica destes agentes<sup>49</sup>. Estudos clínicos com inibidores seletivos COX2 para possível prevenção e supressão desta condição patológica já foram iniciados<sup>37</sup>.

#### Função Uterina e Ovariana

Além da clássica relação com o trabalho de parto, prostaglandinas e COX-2 têm sido implicadas como agentes mediadores de outros estágios da gestação, incluindo ovulação e implantação<sup>39,53</sup>.

Inibição da COX-2 por AINES pode explicar a infertilidade secundária ao retardo ou bloqueio da ruptura folicular associados com seu uso<sup>1</sup>.

O efeito tocolítico de AINES convencionais e inibidores COX-2, já tem sido descrito, assim como sua indicação no trabalho de parto prematuro<sup>53,54</sup>. Entretanto, pelo provável envolvimento da COX-2 na gênese renal e potencial dano dos inibidores desta isoforma no rim do feto<sup>55</sup>, é prudente pensar risco-benefício antes da indicação de AINES convencionais ou inibidores COX-2 específicos a gestantes ou mulheres em planejamento gestacional.

#### Câncer e Antiinflamatórios Não Esteróides

Tumores colo-retais, gástricos e esofágicos, tanto em animais de experimentação como também em humanos, expressam altos níveis de COX-2, ao contrário da mucosa intestinal normal, que apresenta baixos a indetectáveis níveis desta isoforma<sup>1</sup>. Tais achados levantam a hipótese do envolvimento da COX-2 na progressão e disseminação do câncer nestes órgãos.

Nestes tumores, a COX-2 é responsável também pelos altos níveis de PGE<sub>2</sub>, a qual parece promover o desenvolvimento tumoral inibindo a atividade supressora neoplásica e estimulando a proliferação de células epiteliais<sup>56</sup>.

Estudos com células em meio de cultura têm mostrado que a expressão da COX-2 contribui para o potencial tumorigênico da célula epitelial por aumentar sua adesão à matriz extracelular, tornando-a resistente à apoptose, aumentando a viabilidade tumoral. Tais alterações foram reversíveis com a associação de inibidores COX-2<sup>1</sup>.

Recentes evidências mostram relação da COX-2 com a regulação da angiogênese associada a células tumorais neoplásicas. Tal fato já está bem estabelecido e consiste em uma das formas através da qual a superprodução de PGE<sub>2</sub> favorece a progressão do câncer de próstata<sup>57</sup>.

Através de estudos observacionais, mostrou-se que aspirina em baixas doses provavelmente reduz os riscos de câncer de cólon, assim como cânceres gástrico e esofágico<sup>49</sup>. O mecanismo para tal proteção ainda não está claro<sup>56</sup>.

Polipose adenomatosa familiar apresenta maior expressão da isoforma COX-2<sup>58</sup>. Celecoxib foi recentemente aprovado pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) nos Estados Unidos como adjuvante no tratamento desta doença<sup>59</sup>.

Corticosteróides parecem agir como reguladores fisiológicos da expressão do RNAm da COX-2, o que talvez explique em parte a característica imunossupressiva desta enzima<sup>1</sup>. Vários estudos têm mostrado que AINES podem atuar reduzindo a progressão de tumores, através de mecanismos dependentes ou não da habilidade de inibir COX<sup>57</sup>. Entretanto, ainda existem dúvidas sobre o real mecanismo possivelmente envolvido com a ação de AINES na progressão de tumores.

#### CONCLUSÕES

Os coxibs representam grande avanço farmacológico pelos menores efeitos colaterais e conseqüente maior segurança

para o sistema gastrointestinal. Além de possuírem determinadas indicações terapêuticas como polipose adenomatosa familiar e, provavelmente, na prevenção de doenças neurológicas, como a demência de Alzheimer. Inibidores COX-2 têm demonstrado interferir com tumorigênese e apoptose, podendo ser opção terapêutica e quimiopreventiva para pacientes com outros tipos de neoplasias. Maiores avaliações são necessárias para confirmação destas recentes indicações clínicas.

No entanto, persistem os potenciais efeitos adversos na função renal, moderados sintomas gastrointestinais (dispepsia, náusea) e prováveis conseqüências cardiovasculares e na fertilidade. Tais efeitos colaterais são indistinguíveis dos ocasionados pelos AINES convencionais.

Como toda nova medicação, a observação criteriosa e adicionais análises clínicas em larga escala serão importantes para determinação do real benefício e segurança destes agentes.

Por serem drogas de alto custo, torna-se fundamental uma correta avaliação custo-benefício para o uso adequado dos atuais e futuros inibidores COX-2.

## Cyclooxygenase-2 Inhibitors Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs: Current Issues

Carmen Luize Kummer, TSA, M.D., Tereza Cristina R. B. Coelho, TSA, M.D.

### INTRODUCTION

Known by men for approximately 100 years, nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used agents in medicine. They have a wide spectrum of therapeutic indications, such as analgesia, anti-inflammation, antipyresis and cardiovascular disease prevention<sup>1</sup>.

In anesthesiology, NSAIDs are important tools to treat postoperative pain. As a single agent, they are excellent in treating mild postoperative pain. In moderate to severe pain, they may be used associated to other compounds, such as opioids, decreasing analgesic doses and the incidence of side-effects of those drugs.

The inflammatory process is an earlier organic response to tissue injury or infection. This physiological process involves a coordinated action between the immune system and the injured tissue<sup>2</sup>.

In the presence of tissue trauma, the local building-up of prostaglandins, thromboxanes and other chemical mediators (P substance, serotonin etc) causes a "peripheral sensitization" of pain, characterized by a change in nociceptors threshold, with consequent hyperalgesia (exacerbated sensitivity to noxious stimulation) and/or allodynia (non-painful sensations experienced as pain). These sensitized nociceptors send signals, via afferent nervous fibers A delta and C, to the

spinal cord posterior horn, where they especially synapse with the neurons of blades I, II and V and, as a consequence, generate a "central sensitization of pain". As from the spinal cord, painful stimulation still continues via spinothalamic tract to structures such as thalamus and brain cortex, where there are a lot more to be explained about painful sensitization (Figure 1).

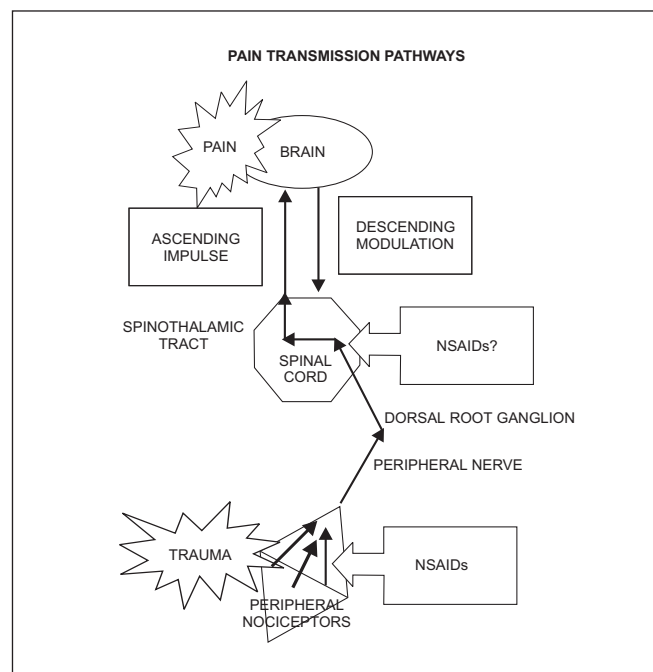


Figure 1 - Pain Transmission Pathways and NSAIDs Intervention Sites. Adapted from Gottschalk et al

Vane<sup>4</sup> was the first to propose that nonsteroid anti-inflammatory drugs therapeutic and side-effects were a result of cyclooxygenase inhibition by such drugs. So, they decrease prostaglandin synthesis, decreasing the intensity of the inflammatory process and, as a consequence, the peripheral nociception<sup>5,6</sup>. Those agents have also been attributed a possible central nociceptive effect<sup>7</sup>.

Cyclooxygenase is presented in two isoforms, called COX-1 and COX-2. After discoveries which defined COX-1 as physiologically constitutive, acting as gastric cytoprotector and maintaining kidney and platelet homeostasis, and COX-2 as inductive and only appearing in situations of tissue trauma, inflammation etc<sup>6,8</sup>, it was suggested that specific COX-2 inhibitors would prevent the inflammatory process without undesirable side-effects, especially gastrointestinal problems caused by COX nonspecific blockade.

There are recent evidences, however, of the presence of COX-2 in certain human and animal tissues and this raises the question whether the use of anti-inflammatory agents with specific inhibition of this isoform would really be advantageous over conventional NSAIDs.



This review aimed at describing recent evidences of additional COX-2 functions and the potential clinical impact of specific NSAIDs inhibitors of such enzyme.

ARACHIDONIC ACID AND PROSTAGLANDINS

The arachidonic acid (AA) has a key regulating role in cell physiology. It consists of a fatty acid with 20 carbons, released from membrane phospholipids through the phospholipase enzyme A2, which may be activated by different stimulations (chemical, inflammatory, traumatic, mitogenic). It is converted by the prostaglandin (PG) G/H cytosolic synthase, also called cyclooxygenase (COX) into intermediary compounds PGG<sub>2</sub> and PGH<sub>2</sub> (Figure 2).

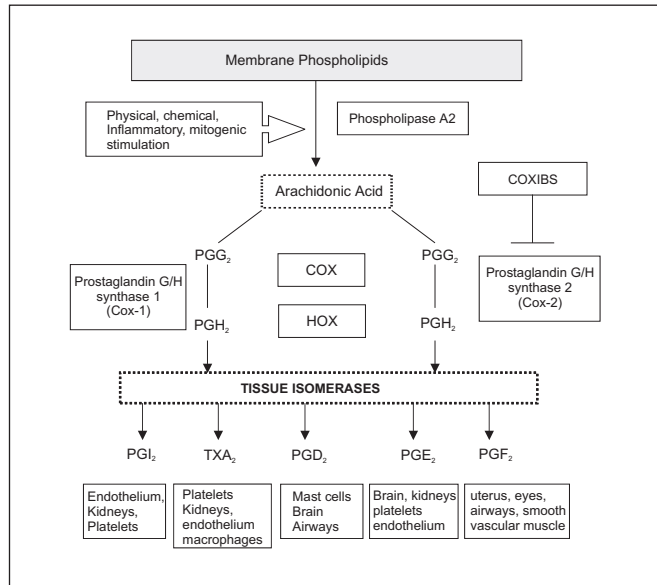


Figure 2 - Prostanoid Production (thromboxanes and prostaglandins) as from arachidonic acid metabolism. Adapted from Fitzgerald et al.<sup>12</sup>  
Caption: COX= Cyclooxygenase; HOX= Hydroperoxidase; PG= prostaglandine; TX= thromboxane

Prostaglandin G/H synthase has two catalytic sites: the cyclooxygenase site and the peroxidase site. The cyclooxygenase site converts AA into PGG<sub>2</sub>, which in turn is reduced to the unstable intermediary PGH<sub>2</sub> by the peroxidase site, which is not inhibited by NSAIDs<sup>9</sup>. PGH<sub>2</sub> is converted by specific tissue isomerases into multiple prostanoids (prostaglandins and thromboxanes). PGs may act both in the paracrinous and autocrinous forms through two classes of receptors: membrane receptors bound to protein G, an nuclear receptors PPAR (peroxisome proliferator activated receptors)<sup>1</sup> (Figure 3). The diversity of specific receptors and regulating mechanisms explains the clinical variety of PGs action as: key role in inflammation, blood coagulation, ovulation, parturition, bone metabolism, neuronal growth and development, wound healing, renal function, vascular tone and immune responses.

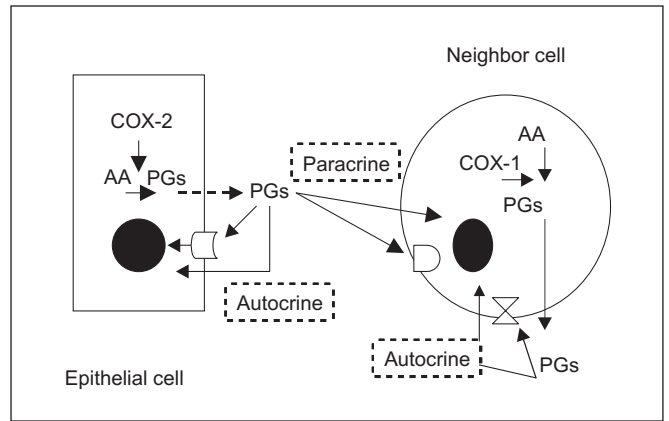


Figure 3 - Scheme showing potential mechanisms involved in regulation measured by cyclooxygenase via paracrine and autocrine action. AA: arachidonic acid; PGs: prostaglandins. PGs may act via membrane cytoplasmatic receptors (coupled to protein G), or via PPARs nuclear receptors (see text). To activate PPARs, prostaglandins may act directly from the cytoplasm to the nucleus, without necessarily having to leave the cell

As a consequence of this multiple role of prostaglandins in the human physiology, it is not surprising the possibility of several NSAID-induced side-effects.

CYCLOXYGENASE (COX)

Although having been described more than 20 years ago<sup>4</sup>, most breakthroughs in understanding cyclooxygenase functions have occurred during the last decade. Research advance comes from the fact that NSAIDs have proven efficacy in several therapeutic indications, but also cause major side-effects, especially in the GI tract.

The word COX comes from its proposed action mechanism which consists in the formation of bicyclic peroxides (endoperoxides) as from the oxygenation of poliunsaturated fatty acids<sup>10</sup>. It has been made clear in recent years that there are two homologous COX isoforms, referred as COX-1 and COX-2<sup>11</sup>. COX-1 has been structurally detected in almost all normal tissues and COX-2 has been detected in low or undetectable levels, but may be expressed in larger amounts in the presence of cytokines, growth factors and tumor stimulators<sup>12,13</sup>, suggesting its relevance in cancer and inflammatory processes. Increased COX-2 expression has also been implied in Alzheimer's disease and other neurological conditions. This is why COX-1 was called constitutive and COX-2 inductive.

Although approximately 60% homologous, with molecular weight of approximately 70kD, and similar AA metabolic mechanisms<sup>14</sup>, COX-1 and COX-2 isoforms have some differences, such as:

- a) different genetic sequence for each isoform. Genes are regulated by two independent and different systems, although the enzymatic reaction catalyzed by them being identical<sup>1,15</sup>;

- b) COX-2 inhibitor binding site is structurally around 25% larger than that of COX-1<sup>9</sup>, with a secondary binding site in addition to the catalytic site. This has allowed for the development of agents blocking COX-2 activity in concentrations with minimum COX-1 effects. The same compound may act as a COX-2 inhibitor in low concentrations and as competitive COX-1 inhibitor in high doses<sup>16</sup>. Molecular basis for such differences are not yet totally understood<sup>10</sup>;
- c) COX-1 is present in most tissues. Faced to inflammatory processes, the activity of such isoform seems to remain unchanged or with a mild increase of 2 to 4 times its expression<sup>1,12</sup>. In smaller amounts, COX-2 is found in certain tissues such as brain, intestines, kidneys, testis, thyroid gland and pancreas<sup>17</sup>; in the presence of an inflammatory process its expression is increased approximately 20 fold or more;
- d) In addition to the arachidonic acid, COX-2 is also able to act in the metabolism of other substances such as: linolenic and linoleic acid<sup>14</sup>.

It has been recently proposed the existence of a third isoform of the enzymatic family, called COX-3, which, as opposed to COX-1 and COX-2, would not produce pro-inflammatory prostanooids, but anti-inflammatory substances<sup>18</sup>. Such evidence could explain remission periods seen in cases of chronic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis. NSAIDs in general inhibit in a variable fashion both COX isoforms in their therapeutic doses and started to be characterized according to their ability to inhibit COX-1 and COX-2. Such characteristic is expressed in IC<sub>50</sub> (concentration needed to inhibit 50% of COX activity) using *in vitro* tests. COX-1 and COX-2 IC<sub>50</sub> ratios have been calculated to evaluate the inhibition ability of each isoform; a low COX-2/COX-1 ratio implies a relatively selective agent for COX-2. Table I shows ratios published in the literature for some compounds. Such ratios may be used as a guide for a possible *in vivo* selectivity of a certain compound, but since these are *in vitro* tests, they are influenced by the technique and by the different species used for measurements (human, bovine, swine, etc.), among others<sup>9,19</sup> (Table I).

Table I - COX-2/COX-1 Ratio for Some Most Commonly Prescribed Conventional NSAIDs

NSAIDs	COX-2/COX-1	NSAIDs	COX-2/COX-1
Meloxicam	0.8	Naproxen	0.6
Piroxicam	250	Ibuprofen	15
Diclofenac	0.7	Paracetamol	7.4
Indometacin	60	Aspirin	166

Two agents with some degree of "preferential" COX-2 inhibition are meloxicam and nimesulide. It is difficult to attribute the gastrointestinal "safety" ratio to those compounds, as compared to conventional NSAIDs, because in spite of prefe-

rential COX-2 inhibition, therapeutic doses of such drugs will also result in decreased COX-1 activity<sup>9</sup>. If a certain anti-inflammatory drug in therapeutic doses inhibits only the isoform COX-2, without interfering with COX-1 activity, it is called specific COX-2 inhibitor. Such compounds are called **coxibs**. The first compound approved by the Food and Drug Administration (FDA) to be used in the USA was **celecoxib**<sup>20</sup>, in December 1998. Some months later, in May 1999, other specific COX-2 inhibitor was introduced, called **rofecoxib**<sup>21</sup>. For sparing COX-1, coxibs were introduced as a new class of nonsteroid anti-inflammatory drugs with equivalent efficacy<sup>22</sup> and probably less complications as compared to conventional NSAIDs<sup>23</sup>. The first specific COX-2 inhibitor, **parecoxib**, for parenteral use and with pharmacological properties similar to other coxibs, has been recently introduced<sup>24,25</sup>.

## COX-2 INHIBITORS AND TISSUE EFFECTS

### Renal Function

Prostaglandins are major physiological modulators of vascular tone and water balance in mammalian kidneys, including glomerular hemodynamic modulation, tubular sodium and water reabsorption and rennin secretion regulation<sup>1</sup>. In the presence of hypovolemia, renal rennin-angiotensin-aldosterone system is activated, contributing for systemic vasoconstriction and more sodium and water reabsorption in an attempt to maintain adequate tensional levels. At the same time, angiotensin causes the synthesis of vasodilating renal prostaglandins which are synthesized at the expenses of COX-1<sup>16</sup>, which is present in the endothelium, glomerulus and renal collecting ducts. This way, the kidney is able to maintain GFR and RSF during early systemic vasoconstriction. In the presence of NSAIDs and consequent prostaglandins inhibition, this protective mechanism fails and may cause ischemia and irreversible renal damage. Some patients are more dependent on vasodilating renal prostaglandins for the adequate functioning of this organ, for example: elderly, cardiac failure patients, previous renal disease, diabetes, patients with cirrhosis and hypovolemia. These are patients in whom the use of NSAIDs implies a higher incidence and severity of renal side-effects. Since aging is associated to progressive renal function decrease, the use of anti-inflammatory drugs in the elderly brings severe safety implications<sup>20</sup>. In young adults, however, without previous history of renal changes, NSAIDs do not seem to interfere in kidney function and may be indicated whenever needed<sup>26</sup>. Prostaglandin synthesis in distal renal tubules interferes with sodium and water metabolism and is mainly produced by COX-1. As a consequence, conventional NSAIDs may cause edema and salt retention, which are among the most common NSAID-related side-effects involving the kidney<sup>20</sup>. Among other complications, one may mention: hyperkalemia, or even the development of acute renal failure, nephrotic syndrome and acute papillary necrosis<sup>20</sup>.

Almost all hypertensive agents, except for calcium channel blockers and angiotensin II antagonists, need normal synthesis of vasodilating PGs for a total anti-hypertensive activity. So, NSAIDs prevent the full therapeutic effectiveness of several anti-hypertensive compounds, including diuretics<sup>20</sup>.

Because of the anti-natriuretic and vasoconstricting effects of conventional NSAIDs, mainly originated from COX-1 inhibition, the advent of specific COX-2 inhibitors has brought about the possibility of a lower incidence of side-effects.

Recent studies, however, have shown the presence of COX-2 constitutively in the macula densa and in interstitial cells of the medulla renalis of animals<sup>1</sup>. In experimental settings, such as: sodium deprivation, hyperfiltration states, angiotensin conversion enzyme inhibition, administration of diuretics, or even renal-vascular hypertension, a higher COX-2 expression has been detected in the renal macula densa, increasing the probability of prostanoids generated by this isoform be important mediators of renin production and of tubuloglomerular feedback<sup>16,26-28</sup>.

The medulla renalis is the site of highest prostaglandin synthesis and presents an important COX-1 expression, in addition to COX-2. COX-1 is predominant in medullary collecting ducts and COX-2 in interstitial medullary cells<sup>13</sup>. Dehydration and the consequent medullary hypertonicity in rabbits has resulted in more COX-2 induction in this region<sup>13,29</sup>. This isoform seems to maintain the viability of medullary interstitial cells because, in experimental settings of dehydration and further treatment with COX-2 inhibitors, there has been apoptosis induction (programmed cell death). However, water deprivation alone has not influenced survival<sup>30</sup>. Such data may be important for the understanding of NSAID-related renal medullary injury pathogenesis and for the proposal of a potential role of COX-2 as a coadjuvant in preserving renal function.

COX-2-derived prostaglandins may also be critical in maintaining renal medullary blood flow and sodium excretion. The internal renal medulla seems to play an important role in hydroelectrolytic homeostasis<sup>31</sup>. Interstitial medullary PGs may also modulate solute and water reabsorption through direct effects on sodium absorption by the ascending branch of Henle's loop and collecting duct. The loss of PGE<sub>2</sub> tonic inhibitory effect (derived from COX-2) in sodium reabsorption in such segments, may contribute for the retention of such ion and consequent resistance to anti-hypertensive therapies seen with the use of NSAIDs<sup>32</sup>. Together, these observations suggest that COX-2 inhibition in the renal medulla should increase sodium retention and impair medullary blood flow, worsening the hypoxic injury and impairing medullary interstitial cell viability.

In evaluating the influence of COX-2 in renal development, rats with total absence of the gene for this isoform have shown severe interruptions in the genesis of such organ with progressive functional deterioration with aging<sup>1,16</sup>.

Case reports showing renal dysgenesis in neonates of women users of conventional NSAIDs during gestation, suggest a role for PGs in renal development and, as a conse-

quence, for the COX enzyme. In an attempt to analyze the role of COX-2, specific inhibitors of this isoform administered to rats before birth have limited nephrogenesis and glomerular development<sup>33</sup>. Such facts raise the hypothesis of COX-2 participation in normal kidney development.

Recent studies have suggested that COX-2 is also expressed in glomerular podocytes and endothelial cells of human kidney arteries and veins<sup>16</sup>. In individuals above 60 years of age, renal COX-2 expression was detected both in the macula and in medullary interstitial cells, which may be secondary to the baseline decrease in renin production associated to age<sup>34</sup>. Such facts increase the probability of COX-2 involvement in the rennin-angiotensin system and, as a consequence, in the hydroelectrolytic balance.

In healthy patients, COX-2 inhibitors have induced marked decrease in 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> excretion, which is a renal prostacycline metabolite, but there has been no change in glomerular filtration rate<sup>16</sup>. Such results are related to the fact that renal prostacyclins production may be dependent on COX-2 activity, possibly in the renal vasculature, contributing for sodium balance. New evidences also suggest a possible COX-2 action in glomerular filtration<sup>26</sup>.

Recent case reports have associated coxibs to renal injury diagnosed by clinical and lab evaluations<sup>8,35</sup>. In such cases, patients had risk factors for drug-induced nefortoxicity, such as: cardiovascular disease and preexisting nephropaties, and were already using several different drugs. Clinical and lab results consisted in acute renal failure and hydroelectrolytic abnormalities (hyperkalemia, hyponatremia, edema, heart failure). Drug withdrawal and support treatment for 3 to 4 weeks have resulted in renal function normalization in all patients. Some patients still needed dialysis due to severe metabolic acidosis and hyperkalemia.

In spite of the low renal toxicity risk with conventional NSAIDs, approximately 5% of patients in use of such agents may develop one or more renal complications previously described<sup>20</sup>. Such number may increase, especially in the presence of risk factors, such as advanced age, heart failure, cirrhosis, previous renal disease, concomitant use of other drugs and hypovolemia, among others.

So, the isoform COX-2 is also constitutively found in the kidney and seems to contribute for its adequate function. This way, specific inhibitors of this isoform are able to develop side-effects in the renal system similar to those caused by conventional NSAIDs.

#### Gastrointestinal Function

Acute gastrointestinal injuries are among the most frequent and severe side-effects associated to conventional NSAIDs. The risk for perforation and gastric ulcer is 3 to 4-fold increased in users of this compound<sup>36</sup>.

COX-1 seems to play a critical role in maintaining stomach's glandular architecture. It is the only isoform identified in the gastric mucosa of normal animals, including humans, being closely involved in preventing erosions and ulcers<sup>16</sup>.

However, in the presence of already formed gastric ulcers, as well as of infections by *Helicobacter pylori*<sup>12</sup>, there is a higher COX-2 expression in the epithelial cells of the stomach, inducing the formation of prostaglandins which contribute to the healing of such injuries<sup>1,37</sup>. Such prostaglandins, among them PGE<sub>2</sub> with predominant activity, act by stimulating mucosal secretion of fluids and chlorides, preventing the invasion of bacteria in the systemic circulation<sup>38</sup>. So, the treatment with specific COX-2 inhibitors may delay the healing of already formed ulcers or even decrease the defense ability in the presence of invading organisms, although probably not triggering gastric damage as seen with conventional NSAIDs<sup>39</sup>.

Conventional NSAIDs are related to a high risk for gastrointestinal mucosa damage, including ulcers, erosions and even complications such as gastrointestinal bleeding, perforation and obstruction<sup>16</sup>. The possible mechanism for such toxicity is the inhibition of COX-1 activity, which produces cytoprotecting prostaglandins PGE<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub>. These are responsible for maintaining gastric mucosa integrity, decreasing acid secretion, increasing bicarbonate secretion and improving blood flow in mucosal microcirculation<sup>36,38</sup>. GI bleeding is also related to the inhibition of platelet COX-1 activity<sup>40</sup>. Users of piroxicam and azapropazone are at higher risk for developing gastric injury. All other conventional NSAIDs pose a similar risk<sup>36</sup>.

Selective COX-2 inhibitors are associated to less GI damage than conventional NSAIDs. However, they still present moderate side-effects, such as dyspepsia and nausea<sup>1</sup>. Mechanisms trying to explain the persistence of such symptoms are still not clear. Hypothesis have been raised, such as the possible action of NSAIDs, conventional or not, on neuronal cells (central or peripheral), evoking such symptoms<sup>36,37</sup>.

Two large clinical essays, involving approximately 8000 patients, have evaluated coxibs efficacy and the associated risk for GI complications: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) and Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS). Both studies conclusion was that coxibs are really safer than non-selective NSAIDs, with approximately 40% to 60% decrease in GI complications. Specific COX-2 inhibitors (coxibs) do not inhibit COX-1 in therapeutic doses, but COX-1 sparing effect is never complete, especially in high doses<sup>12</sup>.

However, there are still questions to be answered because the probability of developing gastric injuries in patients using NSAIDs depends on preexisting risk factors (e.g.: smokers, users of anticoagulants, steroids, patients needing high NSAID doses, using aspirin, alcohol abusers, elderly, peptic ulcer and/or dyspepsia history)<sup>41</sup>. Individuals with a previous history of peptic ulcer and GI bleeding and using NSAIDs have an approximately 5% risk a year for developing GI complications, as compared to 0.4% in patients without previous history<sup>12</sup>.

Patients with diagnosed gastric ulcer should preferably receive a different type of analgesia while submitted to treatment. When it is not possible to interrupt the anti-inflammatory drug, a potent gastric protector should be prescribed, such as

a proton pump inhibitor while maintaining surveillance for possible GI complications<sup>42</sup>.

#### Hepatic and Pancreatic Functions

Non-steroid anti-inflammatory drugs, especially sodium diclofenac, have been associated to severe hepatotoxicity<sup>43</sup>. In a review of clinical cases involving 7400 patients, liver dysfunction was present in 0.8% of those treated with celecoxib, as compared to 0.9% of those treated with placebo and 3.7% of those treated with sodium diclofenac<sup>44</sup>.

Recent case reports have shown that celecoxib was associated to hepatitis and pancreatitis<sup>43,45</sup>. A possible explanation for such association would be the presence of sulfonamide in celecoxib's chemical structure, which would trigger an allergic reaction and should be avoided by individuals intolerant to sulfa<sup>43</sup>. However, there are still questions on the possibility of cross-reaction between celecoxib and other sulfonamides (e.g.: antibiotics), since the sulfa radical of this COX-2 inhibitor does not have aromatic amine structure, primarily involved in adverse allergic reactions<sup>46</sup>.

NSAIDs-induced pancreatitis may also be explained by animal studies which suggest a protecting role of prostaglandins in pancreatic cells<sup>45</sup>.

#### Cardiovascular System and Platelet Function

The maintenance of normal blood flow and adequate thrombogenic response to vascular injury requires an adequate balance between thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) produced by platelets, and the action of prostacyclins (PGI<sub>2</sub>) derived from the endothelial cell.

Platelets, for being anucleate, have only one supply of isoform COX-1, being unable to produce enzymes when activated<sup>1,40</sup>. TXA<sub>2</sub> is the major eicosanoid produced by COX-1 in those cells and its biosynthesis is increased in platelet activation syndromes, such as unstable angina and peripheral artery occlusive disease. It has a vasoconstrictor, platelet aggregation potential, in addition to stimulating smooth muscle proliferation<sup>47</sup>.

Counterbalancing TXA<sub>2</sub>, the formation of eicosanoids in platelet activation syndromes also seems to provide a higher COX-2 expression by endothelial cells, resulting in the production of PGI<sub>2</sub>, which has a vasodilating, antiaggregant and vascular smooth muscle proliferation inhibiting activity<sup>12,16,47</sup>. Higher COX-1 and COX-2 expression has been detected in atherosclerotic arteries<sup>14,48</sup>. There are experimental studies showing that the inactivation of generic PGI<sub>2</sub> receptors results in higher susceptibility for *in vivo* thrombosis<sup>47</sup>.

In the presence of aspirin, an irreversible platelet COX-1 inhibitor, there is no TXA<sub>2</sub> formation and, at the same time, there is no interference with PGI<sub>2</sub> basal biosynthesis, thus justifying the efficacy of this compound in significantly decreasing the incidence of acute myocardial infarction, sudden death and stroke in patients at high risk for such complications<sup>48,49</sup>.

It has been recently described that endothelial shear stress, or the strength of blood flow against the vessel wall, induces

COX-2 expression in endothelial cells and also that substantial amounts of endothelial prostaglandins result from COX-2 action<sup>12,16</sup>.

Non-selective NSAIDs generate a balanced impact in those pro and anti-thrombotic factors and, due to the reversible COX action, they are not ideal cardioprotective agents. Patients needing prevention should be treated with low aspirin doses<sup>39,47</sup>.

Specific COX-2 inhibitors suppress PGI<sub>2</sub> production by endothelial cells, while not affecting the production of platelet TXA<sub>2</sub><sup>50</sup>. The consequent balance favoring pro-thrombotic factors may lead to platelet aggregation and vasoconstriction with a higher trend for vascular occlusion and tissue ischemia<sup>37</sup>. Although being a theoretical concern, there are still no clinical evidences to support such risk<sup>39</sup>.

Investigations are on their way to determine the ideal therapeutic combination for patients needing cardiovascular prophylaxis and, at the same time anti-inflammatory therapy. The combination often prescribed is low aspirin doses associated to conventional NSAIDs and, due to the additive risk for gastrointestinal complications, it is also associated to a gastric protector (protons pump inhibitors). NSAIDs, however, compete with aspirin for the same binding site, which may lead to a competitive antagonism between those agents and less effective cardiovascular protection. Conversely, COX-2 inhibitors, for their possible thrombotic trend, do not seem to be beneficial for those patients but, at the same time, when used together with low aspirin doses, do not show competitive interaction<sup>47,51</sup>.

### Nervous System

Prostaglandins are known for mediating fever, neural tissue inflammatory reactions and, more recently, for influencing brain function<sup>1,16</sup>.

A COX-2 role has also been detected in nervous system development and as a major neural response modulator in adulthood. Its levels dramatically increase after seizures and NMDA receptor-mediated activity<sup>1</sup>.

The role of COX-2 and its specific inhibitors in human brain functions is still unknown. Studies have shown that high NSAID doses may be associated to elderly reversible cognitive deficits. On the other hand, the prolonged use of low doses of these compounds may prevent cognitive function deficits, but it is still to be determined whether such protection is a function of the anti-inflammatory effect (which changes Alzheimer's disease evolution), or if it is mediated by a platelet effect (decreasing the risk for cerebrovascular disease)<sup>52</sup>.

In spite of the epidemiological observation of a lower incidence of Alzheimer's disease among NSAID users, deeper clinical evaluations are needed for the therapeutic indication of such agents<sup>49</sup>. Clinical studies with selective COX-2 inhibitors for a possible prevention and suppression of such pathology are already on their way<sup>37</sup>.

### Uterine and Ovarian Function

In addition to the classic relationship with labor, prostaglandins and COX-2 have been implied as mediators of other gestation stages, including ovulation and implantation<sup>39,53</sup>. NSAID-induced COX-2 inhibition may explain infertility secondary to late follicular rupture or blockade associated to its use<sup>1</sup>.

Conventional NSAIDs and COX-2 inhibitors tocolytic effects have already been described, as well as their indication for premature labor<sup>53,54</sup>. However, due to the possible involvement of COX-2 in renal genesis and potential damage of this isoform inhibitors to fetal kidney<sup>55</sup>, it is prudent to consider the risk-benefit ratio before indicating conventional NSAIDs or specific COX-2 inhibitors to pregnant women or those in gestational planning.

### Cancer and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Colo-rectal, gastric and esophageal tumors, both in experimental animals and in humans, express high COX-2 levels, as opposed to normal intestinal mucosa which present low to undetectable levels of this isoform<sup>1</sup>. Such findings raise the hypothesis of COX-2 involvement in cancer progression and dissemination in those organs.

COX-2, in those tumors, is also responsible for high PGE<sub>2</sub> levels, which seem to promote tumor development by inhibiting neoplastic suppressive action and stimulating epithelial cells proliferation<sup>56</sup>.

Studies with culture cells have shown that COX-2 expression contributes for the tumor potential of the epithelial cell by increasing its adhesion to the extracellular matrix, making it resistant to apoptosis and increasing tumor viability. Such changes were reversible with the association of COX-2 inhibitors<sup>1</sup>.

Recent evidences have shown a correlation of COX-2 with angiogenesis regulation associated to neoplastic cells. Such fact is already well established and is a way through which PGE<sub>2</sub> overproduction favors prostate cancer progression<sup>57</sup>.

Observations have shown that low aspirin doses probably decrease the risks for colon cancer, as well as gastric and esophageal cancer<sup>49</sup>. Such protection mechanism is still not clear<sup>56</sup>.

Familial adenomatous polyposis has a higher COX-2 expression<sup>58</sup>. Celecoxib was recently approved by the FDA (Food and Drug Administration) in the USA as an adjuvant for this disease<sup>59</sup>.

Steroids seem to act as physiologic regulators of COX-2 RNA expression, which may partially explain the immunosuppressive characteristic of such enzyme<sup>1</sup>.

Several studies have shown that NSAIDs may act by decreasing tumor progression through mechanisms dependent or not of the ability of inhibiting COX<sup>57</sup>. However, there are still questions about the actual mechanism involved with NSAIDs action in tumor progression.

## CONCLUSIONS

Coxibs are a major pharmacological advance due to less side-effects and more safety for the GI tract, in addition to having certain therapeutic indications, such as familial adenomatous polyposis and, possibly, the prevention or neurological diseases, such as Alzheimer's disease. COX-2 inhibitors interfere with tumors and apoptosis and may be a therapeutic and chemopreventive option for patients with other types of neoplasias. Further evaluations are needed to confirm such recent clinical indications.

However, potential renal function adverse effects still persist, in addition to mild GI symptoms (dyspepsia, nausea) and possible cardiovascular and fertility consequences. Such side-effects cannot be distinguished from those caused by conventional NSAIDs.

As any new drug, careful observation and additional large-scale clinical analysis will be important to determine the real benefit and safety of such agents.

It is fundamental a correct cost-benefit evaluation for the adequate use of current and future COX-2 inhibitors, because they are expensive drugs.

## REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Dubois R, Abramson S, Crofford L et al - Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb J*, 1998;12:1063-1088,.
02. Tilley SI, Coffman, TM, Koller BH - Mixed messages modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest*, 2001;108:15-23.
03. Gottschalk A, Smith DS - New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician*, 2001;63:1979-1984
04. Vane JR - Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 1971;231:232-235.
05. Dahl V, Aeder JC - Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44: 1191-1203.
06. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM et al - The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E<sub>2</sub> is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci*, 2001;21:5847-5853.
07. Souter AJ, Fredman B, White PF - Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg*, 1994;79:1178-1190.
08. Perazella MA, Tray K - Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A pattern of nephrotoxicity similar to traditional nosteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 2001;111:64-67.
09. Brooks P, Emery E, Evans F et al - Interpreting the clinical significance of the diferential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology*, 1999;38:779-788.
10. Marnett LJ, Rowlinson WS, Goodwin DC et al - Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2 - *J Biol Chem*, 1999;274: 22903-22906.
11. Jones R - Nonsteroidal Anti-inflammatory drug prescribing: past, present and future. *Am J Med*, 2001;110:4s-7s.
12. Fitzgerald GA, Patrono C - The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *N Engl J Méd*, 2001; 345:433-442,
13. Harris RC, Breyer MD - Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001; 281:F1-F11.
14. Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P et al - Augmented expression of COX-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*, 1999;155:1281-1291.
15. Reddy ST, Herschman HR - Transcellular prostaglandin production following mast cell activation is mediated by proximal secretory phospholipase A<sub>2</sub> and distal prostaglandin synthase-1. *J Biol Chem*, 1996;271:186-191.
16. Lipsky PE - Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med*, 2000;160:913-920.
17. Beejay V, Wolfe MM - Cyclooxygenase 2 selective inhibitors: panacea or flash in the pan? *Gastroenterology*, 1999;117: 1002-1005.
18. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR - COX-1, COX-2, and COX-3 and the future of chronic inflammatory disease. *Lancet*, 2000;355:646-648.
19. Pairet M, Van Ryn J - Experimental models used to investigate the diferential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*, 1998;47:s93-s101.
20. Whelton A - Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med*, 2001;110:33s-42s.
21. Chan CC, Boyce S, Brideau C et al - Rofecoxib [VIOXX, MK-0966, 4-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor-pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999;290:551-560.
22. Cannon Gw, Breedveld FC - Efficacy of cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med*, 2001;110:6s-12s.
23. Jain KK - Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000;9:2717-2723
24. Cheer SM, Goa KL - Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs*, 2001;61:1133-1141
25. Lee A, Cooper MG, Craig JC et al - Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative renal function in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000;4:CD002765
26. Harris CJ, Brater DC - Renal effects of cyclooxygenase 2 selective inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:603-610.
27. Wang JL, Cheng HF, Harris RC - Cyclooxygenase inhibition decreases rennin content and lowers blood pressure in a model of renovascular hypertension. *Hypertension*, 1999;34:96-101.
28. Wolf K, Castrop H, Hartner A et al - Inhibition of the rennin-angiotensin system upregulates cyclooxygenase-2 expression in the macula densa. *Hypertension*, 1999;34:503-507.
29. Yang T, Schnermann JB, Briggs JP - Regulation of cyclooxygenase-2 expression in renal medulla by tonicity in vivo and in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol*, 1999;277:F1-F9.
30. Hao CM, Yull F, Blackwell T et al - Dehydration activates an NF-kB-driven, COX-2 dependent survival mechanism in renal medullary interstitial cells. *J Clin Invest*, 2000;106:973-982.
31. Cowley A, Mattson D, Lu S et al - The renal medulla and hypertension. *Hypertension*, 1995;25:663-673.
32. Brater DC - Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2 inhibition. *Am J Med*, 1999;107:65s-70s.
33. Komhoff M, Wang JL, Cheng HF et al - Cyclooxygenase-2 selective inhibitors impair glomerulogenesis and renal cortical development. *Kidney Int*, 2000;57:414-422.
34. Nantel F, Meadows E, Denis D et al - Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. *FEBS letters*; 1999;457:475-477.

35. Rocha JL, Fernández-Alonso J - Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX2 enzyme inhibitor, rofecoxib. *Lancet*, 2001;357:1946-1947.
36. Buttgerit F, Burmester GR, Simon LS - Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med*, 2001;110:13s-19s.
37. Emery P - Cyclooxygenase-2: A major therapeutic advance? *Am J Med*, 2001;110:42s-45s.
38. Eckmann L, Stenson C, Matsuda K et al - Induction of intestinal epithelial cells in the host secretory response to infection by invasive bacteria: bacterial entry induces epithelial prostaglandin H synthase-2 expression and prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2α</sub> production. *J Clin Invest*, 1997;100:269-309.
39. Schnitzer TJ - Cyclooxygenase-2 specific inhibitors - Are they safe? *Am J Med*, 2001;110:46s-49s.
40. Patrono C - Aspirin as an antiplatelet drug. *N Eng J Med*, 1994;330:1287-1294.
41. Rodriguez-Tellez M, Arguelles F, Herrerias JM et al - Antiinflammatory agents less dangerous for gastrointestinal tract. *Current Pharm Des*, 2001;7:951-976.
42. Yeomans ND - New data on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated ulcers and erosion: omeprazole NSAID steering committee. *Am J Med*, 1998;104:56s-61s.
43. O'Beirne JP, Cairns SR - Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. *Br Med J*, 2001;323:23.
44. Maddrey WC, Maurath CJ, Verburg KM et al - The hepatic safety and tolerability of the novel cyclooxygenase inhibitor celecoxib. *Am J Ther*, 2000;7:153-158.
45. Carillo-Jimenez R, Nurnberger M - Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis. *Arch Intern Med*, 2000;170:553-554
46. Knowles S, Shapiro L, Shear NH - Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of "sulfa" allergy. *Drug Saf*, 2001;24:239-247.
47. Catella-Lawson F, Crofford LJ - Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med*, 2001;110:28s-32s.
48. Wijayaratne SM, Abbott CR, Homer-Vanniasinkam S et al - Differences in the detection of cyclo-oxygenase 1 and 2 proteins in symptomatic and asymptomatic carotid plaques. *Br J Surg*, 2001;88:951-957
49. Hawkey CJ, Lanas AI - Doubt and certainty about NSAID in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med*, 2001;110:79s-100s.
50. Lipsky PE - Recommendations for the clinical use of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med*, 2001;110:3s-5s.
51. Boers M - NSAIDS and COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet*, 2001;357:1222-1223.
52. Karplus TM, Saag KG - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function: have a beneficial or deleterious effect? *Drug Saf*, 1998;19:427-433
53. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR - The control of labor. *N Engl J Med*, 1999;341:660-666.
54. Sawdy R, Slater D, Fisk N et al - Use of a cyclooxygenase type -2 selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet*, 1997;350:265-266.
55. Peruzzi L, Glanoglo B, Porcellinni MG et al - Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of COX-2 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet*, 1999;354:(9190):1615.
56. Sjobahl R - Extent, mode and dose dependence of anticancer effects. *Am J Med*, 2001;110:66S-69S.
57. Myers C, Koki A, Pamukcu R et al - Proapoptotic anti-inflammatory drugs. *Urology*, 2001;57:73S-75S
58. Khan KN, Masferrer JI, Woerner BM et al - Enhanced cyclooxygenase-2 expression in sporadic and familial adenomatous polyposis of the human colon. *Scan J Gastroenterol*, 2001;36:865-869.
59. Steibach G, Lynch PM, Phillips R et al - Effect of celecoxib on colorectal polyposis (FAP). *Am Gastroenterol*, 1999;94:A440.

## RESUMEN

Kummer CL, Coelho TCRB - Antiinflamatorios No Esteróides Inhibidores de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2): Aspectos Actuales

**Justificativa y Objetivos** - Debido a la alta incidencia de efectos colaterales relacionados a los antiinflamatorios no hormonales (AINES), la descubierta de dos isoformas de la enzima ciclooxygenasa, clasificadas como: COX-1 o constitutiva y COX-2 o inductiva, formuló el paradigma que las propiedades antiinflamatorias de los AINES serian mediadas a través de la inhibición de la enzima COX-2; y los efectos colaterales, del bloqueo de la COX-1. Entre tanto la isoforma COX-2 ha sido detectada constitutivamente en tejidos normales, levantando la duda sobre lo cuanto realmente son seguros los inhibidores específicos de esta enzima. El objetivo de esta revisión es relatar las más recientes evidencias clínicas y experimentales envolviendo la COX-2 y los compuestos inhibidores de esta isoforma.

**Contenido** - Son mostrados los nuevos conceptos sobre las diferencias estructurales entre COX-1 y COX-2, la existencia de estas isoformas en los diversos tejidos, los resultados de experimentos en animales y humanos, además de la observación clínica de los compuestos inhibidores específicos COX-2 (coxibs). Se enfatizan las posibles nuevas indicaciones de antiinflamatorios en los esteróides, principalmente coxibs, en la demencia de Alzheimer y en neoplasias.

**Conclusiones** - Los coxibs representan importante avance farmacológico en el tratamiento antiinflamatorio, reduciendo la incidencia de graves lesiones gastrointestinales y presentando posible indicación en la prevención de neoplasias y enfermedades neurológicas. Sin embargo, persisten efectos colaterales indistinguibles de los AINES convencionales y son drogas de alto costo. Como toda medicación de reciente lanzamiento en el arsenal médico, mayores evaluaciones son necesarias para el establecimiento de la real seguridad de estos compuestos.