

Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios

Reila Tainá Mendes¹, Cassiano Pereira Stanczyk², Regina Sordi³,
Michel Fleith Otuki⁴, Fábio André dos Santos⁵, Daniel Fernandes⁴

RESUMO

Os anti-inflamatórios inibidores das ciclo-oxigenases (COX) representam a classe de fármacos mais comumente utilizada. A COX corresponde a uma classe de enzimas conservadas evolutivamente e tem duas isoformas principais: a COX-1 e a COX-2. Seus subprodutos têm papel fundamental na inflamação e na percepção da dor. Há uma grande discussão entre a inibição seletiva ou não da COX pelo fato de a mesma, além de participar dos eventos inflamatórios, ter papel fundamental na manutenção da homeostase do organismo. A inibição seletiva da COX-2 surgiu com o intuito de reduzir os efeitos deletérios gastrintestinais de uma inibição não seletiva; em contrapartida, a inibição exclusiva da COX-2 associou-se a sérios eventos cardiovasculares, por causar um desequilíbrio entre a produção de prostaciclina e tromboxano. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura a esse respeito, apontando os prós e os contras da inibição seletiva ou não das enzimas ciclo-oxigenases.

Palavras-chave: inibidores de ciclo-oxigenase 2, doenças cardiovasculares, farmacologia.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) representam uma das classes de maior diversidade de fármacos clinicamente disponíveis no Brasil. Isso é reflexo da contínua necessidade de analgesia em uma população mundial com alta prevalência de dor crônica.¹ Em dados recentes, os anti-inflamatórios disponíveis no Brasil totalizam 66 diferentes compostos: 21 anti-inflamatórios esteroidais (glicocorticoides) e 45 AINES. Dos AINES, 42 correspondem aos inibidores não seletivos e três aos inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2). Além desses 45, há também quatro diferentes associações de compostos.^{2,3}

Embora a estrutura química desses fármacos seja bastante diversa, eles exercem seus efeitos terapêuticos pela propriedade comum de inibição da COX. Apesar da eficácia terapêutica, o uso dos AINES é limitado devido a seus efeitos colaterais comuns, principalmente pelo surgimento de úlceras gastroduodenais.^{4,5} No início da década de 1990, duas isoformas de

COX foram claramente identificadas: a COX-1, que parecia ser uma isoforma constitutiva, e a COX-2, uma forma induzida associada à inflamação.

Essa descoberta levou à teoria de que a inibição da COX-1 gera os efeitos gastrintestinais indesejados, enquanto a inibição da COX-2 responde pelos efeitos terapêuticos.⁶ Diante desse novo paradigma, houve um grande esforço tanto da indústria farmacêutica como da Academia pela busca de inibidores seletivos para COX-2. O esforço foi inicialmente premiado em 1999, com a entrada no mercado dos primeiros inibidores seletivos da COX-2, celecoxibe e rofecoxibe. Apesar do entusiasmo gerado inicialmente por esses fármacos, o decorrer da história não mostrou o desfecho esperado, e alguns desses fármacos foram retirados do mercado por gerar complicações cardiovasculares.

Esta revisão teve por objetivo recontar essa história, tentando reconciliar a farmacologia da inibição da enzima COX com os diferentes fenótipos cardiovasculares observados a partir de ensaios clínicos.

Recebido em 03/10/2011. Aprovado, após revisão, em 27/06/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Suporte Financeiro: Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq; Fundação Araucária. Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG.

1. Mestranda em Odontologia, Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG

2. Aluno do Curso de Graduação em Odontologia, UEPG

3. Doutoranda em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

4. Doutor em Farmacologia; Professor-Adjunto do Departamento de Ciências Farmacêuticas, UEPG

5. Doutor em Periodontia; Professor-Associado do Departamento de Odontologia, UEPG

Correspondência para: Daniel Fernandes. Av. General Carlos Cavalcanti, 4.748 – bloco M – Sala 94 – Uvaranas. Ponta Grossa, PR, Brasil. CEP: 84030-900. E-mail: fernandesfarmaco@yahoo.com.br

SÍNTESE DE PROSTANOIDES

O ácido araquidônico é um ácido graxo essencial obtido a partir da dieta, ou indiretamente, pela conversão do ácido linoleico.⁷ Esse ácido graxo é o precursor de uma larga família de compostos bioativos conhecidos como eicosanoides. Em razão da potência biológica desses compostos, o ácido araquidônico é mantido em níveis muito baixos na célula através de sua esterificação com fosfolípidios de membrana. Dessa forma, a disponibilidade de ácido araquidônico livre é descrita como a etapa limitante na produção de eicosanoides.⁸ O ácido araquidônico é liberado da membrana plasmática por ação da enzima fosfolipase A₂, ativando uma cascata metabólica que inicia pela ação da prostaglandina G/H sintase, comumente chamada COX.

As COX são enzimas altamente conservadas evolutivamente, e existem em duas formas distintas, COX-1 e COX-2, que são codificadas por dois diferentes genes.⁹ Tanto a COX-1 como a COX-2 formam um endoperóxido de prostaglandina instável, a PGH₂, a partir do ácido araquidônico. A PGH₂ é transformada por várias enzimas e também por mecanismos não enzimáticos em tromboxano e nas séries de prostaglandinas D, E, F e I (Figura 1), que são compostos coletivamente conhecidos como prostanoídes. A COX é, portanto, responsável pelos dois primeiros passos na síntese de prostanoídes, e as etapas posteriores são dependentes de enzimas tecido-específicas.

Os prostanoídes são importantes mediadores inflamatórios. Destacam-se as prostaglandinas PGE₂ e a PGI₂, por se apresentarem como potentes agentes vasodilatadores além de potencializarem o aumento de permeabilidade induzido por mediadores como bradicinina e histamina.¹⁰ Além disso, por essa potencialização do efeito da bradicinina e da histamina, essas PGs também estão envolvidas na hiperalgesia.¹¹ Os prostanoídes exercem seus efeitos por meio de receptores acoplados a proteína G,¹² ativando diferentes vias de sinalização intracelular.

No início da década de 1970, Flower e Vane¹³ demonstraram que o paracetamol era capaz de inibir a atividade da COX no cérebro com muito mais eficiência que em outros tecidos. Esse trabalho suportou a tese de que há no cérebro uma variante da enzima COX, e que o paracetamol é um inibidor seletivo de tal enzima, identificada em córtex cerebral de cães e chamada de COX-3; trata-se, entretanto, de um *splice* alternativo da COX-1.¹⁴

Os AINES aliviam a dor, a febre e a inflamação pela inibição da enzima COX.¹⁵ Por sua vez, os AINES são divididos em inibidores tradicionais e inibidores seletivos. Estes últimos inibem seletivamente a COX-2 e surgiram com a finalidade de reduzir os efeitos gastrintestinais dos inibidores tradicionais. Todavia, essa seletividade acarreta um desequilíbrio entre os fatores anti- e pró-trombóticos, com predomínio de tromboxano (TXA₂) em detrimento de prostaciclina (PGI₂), o que desencadeia uma série de complicações cardiovasculares.

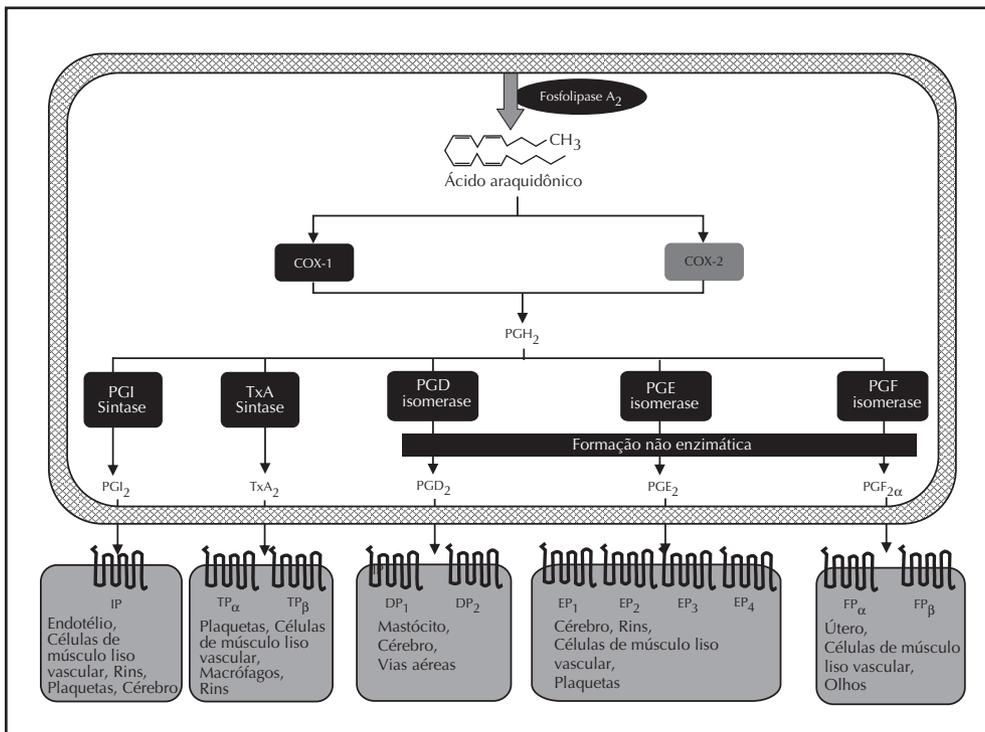


Figura 1

Mediadores derivados da ciclo-oxigenase (COX) e locais de ação. O ácido araquidônico, que normalmente encontra-se esterificado a fosfolípidios de membrana, é liberado pela ação da enzima fosfolipase A₂. Uma vez liberado, o ácido araquidônico pode ser convertido a vários compostos biologicamente ativos pela ação inicial da enzima COX-1 ou COX-2, e sequencialmente por outras enzimas tecido-específicas, e também por mecanismos não enzimáticos. Os prostanoídes produzidos (PGE₂, PGF₂, PGD₂, PGI₂ e TXA₂) exercem seus principais efeitos pela ativação de receptores 7-transmembrana.

Adaptado de Grosser *et al.*²¹

INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2: ASCENSÃO E QUEDA

As complicações gastrointestinais são reconhecidas como a principal limitação do uso crônico de AINES. Essas complicações ocorrem principalmente em decorrência da inibição de prostanoídes produzidos pela COX-1 e que são responsáveis pela citoproteção epitelial gástrica.^{16,17} Assim, a demonstração da existência de uma segunda enzima, que diferente da COX-1 não parecia ser expressa constitutivamente nos tecidos, e cuja expressão era induzida por mediadores inflamatórios, gerou grande entusiasmo.¹⁸

Diante dos novos fatos, sugeriu-se que a COX-2 seria a principal, senão a única, fonte de produção de prostaglandinas durante o processo inflamatório.¹⁸ Enquanto isso, a COX-1, que é constitutivamente expressa em diversos tecidos, foi considerada a principal responsável por funções homeostáticas e a única isoforma envolvida na proteção da mucosa gastroduodenal.¹⁶ Isso levou à hipótese de que a inibição seletiva da COX-2 apresentaria efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos, sem a toxicidade gastrointestinal dos anti-inflamatórios tradicionais. Tal hipótese direcionou a busca e o desenvolvimento de fármacos seletivos para COX-2.¹⁹

Em 1999, menos de uma década após a descoberta da COX-2,²⁰ os primeiros inibidores seletivos da COX-2 (Coxibs), celecoxibe e rofecoxibe, entraram no mercado. Já em 2001 o volume de vendas de rofecoxibe atingiu US\$ 2,5 bilhões no mercado de 80 países, graças à vigorosa campanha de marketing.^{4,21,22} Lumiracoxibe e etoricoxibe surgiram como a segunda geração dos Coxibs²³ (Tabela 1).^{24,25}

Apesar do grande e rápido sucesso dos Coxibs, logo se tornou aparente que a inibição seletiva da COX-2 era muito mais complexa que o sugerido pela simplista hipótese inicial. A realização de ensaios clínicos controlados mostrou que os

Coxibs aumentam o risco de complicações cardiovasculares,^{15,26–28} afetando aproximadamente de 1%–2% de pacientes por ano incluídos em ensaios controlados e randomizados. Esses dados levaram à retirada do rofecoxibe em 2004, seguido pelo valdecoxibe em 2005.²⁹ Estima-se que o rofecoxibe tenha causado quase 28 mil infartos do miocárdio e mortes súbitas nos Estados Unidos entre 1999 e 2003.³⁰ Alguns estudos ainda indicam que, juntos, o rofecoxibe e o celecoxibe tenham causado mais de 26 mil mortes nos cinco primeiros anos de sua liberação no mercado americano.³¹

Desde a retirada do rofecoxibe do mercado pela Merck em 2004, seguiu-se um caloroso debate na imprensa científica e popular sobre a utilização e a segurança dos Coxibs.^{29,30,32} Esse caso trouxe à tona a deficiência que pode preceder a aprovação de um fármaco. A aprovação dos três primeiros Coxibs (celecoxibe, rofecoxibe e valdecoxibe) baseou-se em estudos clínicos de curta duração e com apenas algumas centenas de voluntários.^{33–36} Interessante notar que a possibilidade de riscos cardiovasculares causada por essas drogas já tinha sido antecipada antes mesmo da aprovação dos primeiros representantes da classe.^{37,38} Além disso, o aumento de risco cardiovascular com rofecoxibe já foi visível no estudo clínico inicial,³⁹ e ainda assim houve estudos posteriores que expuseram os pacientes a esse risco por tempo prolongado.

Vale salientar, ainda, que apesar de os Coxibs se associarem em menor grau a efeitos adversos sobre o sistema digestório, dados da literatura sugerem que inibidores seletivos da COX-2 não estão desprovidos de tais efeitos. Esses fármacos relacionam-se com a perda da atividade cicatrizante em pacientes que já apresentam úlceras, bem como diminuição da atividade protetora contra a invasão de microrganismos para a corrente sanguínea, como o *Helicobacter pylori*.⁴⁰ Em estudo observacional, demonstrou-se que pacientes com história prévia de úlceras e complicações gastrointestinais associadas

Tabela 1
Inibidores seletivos da COX-2

Composto (nome comercial)	Ano de surgimento	Situação	Biodisponibilidade oral	Meia-vida (h)	T máx (h)	Razão ³ Cl ₅₀
Rofecoxibe ¹ (Vioxx)	1999	Retirado em 2004	92%–93%	17	2–3	272
Celecoxibe ¹ (Celebra)	1999	Disponível no mercado	22%–40%	12	2–4	30
Valdecoxibe ¹ (Bextra)	2001	Retirado em 2005	83%	8	2–3	51
Parecoxibe ¹ (Bextra IM/ IV- pró-droga valdecoxibe)	2001	Apenas uso hospitalar	—	0,3	IV: 0,04 IM: 0,2	51
Etoricoxibe ² (Arcoxia)	2002	Dose de 120 mg retirada em 2008	100%	22	1	344
Lumiracoxibe ² (Prexige)	2005	Retirado em 2008	74%	4	2–3	700

¹ geração dos Coxibs; ² geração dos Coxibs; ³ Razão dos valores de Cl₅₀ (Cl₅₀ COX-1/Cl₅₀ COX-2; quanto maior o valor maior a seletividade para COX-2).

Cl₅₀: concentração necessária do fármaco para inibir 50% da COX-1 ou 50% da COX-2.

Adaptado de Hinz et al.,²⁴ e Patrignani et al.²⁵

ao uso de anti-inflamatórios tradicionais podem apresentar os mesmos efeitos adversos quando do uso de inibidores seletivos da COX-2.⁴¹ O risco de úlceras gástricas foi reduzido, porém não eliminado.⁴²

Atualmente, no Brasil, apenas o celecoxibe e o etoricoxibe são comercializados, ambos com retenção de receita médica e com clara indicação dos riscos de complicações cardiovasculares.⁴³

BASE BIOLÓGICA PARA COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

Como descrito inicialmente, os prostanoídes são uma família de mediadores lipídicos bioativos produzidos pela COX a partir do ácido araquidônico. A PGI₂, um dos prostanoídes mais importantes no controle da homeostasia do sistema cardiovascular, é um potente vasodilatador e, além disso, inibe a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos e a proliferação de células de músculo liso vascular. Portanto, a PGI₂ apresenta efeito protetor no processo aterogênico. Os efeitos da PGI₂ contrastam com os efeitos do TXA₂, que causa agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação vascular (Figura 2).²⁷ Assim, o balanço entre o TXA₂ produzido pelas plaquetas e a PGI₂ produzida pelas células endoteliais é fundamental para a saúde cardiovascular.^{44,45}

As primeiras evidências da importância do equilíbrio entre TXA₂ e PGI₂ surgiram de estudos com a aspirina. A aspirina inibe a COX-1 de forma irreversível, por meio da acetilação do sítio ativo da enzima. Diferente das células endoteliais que

podem sintetizar uma nova enzima COX-1 em poucas horas, a plaqueta é desprovida de núcleo, tornando-se incapaz de repor as enzimas inibidas. Assim, a aspirina inibe permanentemente a metabolização do ácido araquidônico pela COX-1 plaquetária. É importante lembrar ainda que a plaqueta não apresenta COX-2. Dessa forma, doses regulares de aspirina causam inibição cumulativa e quase completa da COX-1 plaquetária, afetando pouco a COX endotelial. Dito de outra forma, a aspirina reduz a formação de TXA₂ pela plaqueta com mínimo efeito na produção de PGI₂ pelas células endoteliais. Esse deslocamento da produção em favor da PGI₂ gera um ambiente antitrombótico, já bem-documentado. A utilização diária de baixas doses de aspirina em pacientes de risco reduz a ocorrência de eventos tromboticos.⁴⁶

De acordo com a hipótese inicial de que a COX-2 não está presente nos tecidos de forma constitutiva, sendo expressa somente durante o desenvolvimento de uma resposta inflamatória, é lógico imaginar que em indivíduos que não apresentam inflamação vascular os inibidores seletivos desta enzima não afetariam o equilíbrio entre TXA₂ e PGI₂.

Entretanto, logo ficou evidente que a COX-2 não era expressa somente durante a inflamação, mas poderia estar presente em vários tecidos durante condições fisiológicas,⁴⁷ inclusive em células vasculares.⁴⁸ Estudos em voluntários saudáveis mostram que os inibidores seletivos da COX-2 reduzem a formação da PGI₂.^{37,38} Em conjunto com outros estudos,^{49,50} esses dados indicam que 60%–70% da produção da PGI₂ em humanos saudáveis é derivada da COX-2. Assim, a COX-2 seria a isoforma da COX predominante no endotélio vascular, e diretamente relacionada com a produção de prostaciclina na circulação normal. Essa visão é diferente da hipótese inicial, em que a COX-2 seria expressa somente durante a inflamação. Corroborando tal ideia, alguns trabalhos têm mostrado que o estresse de cisalhamento (*shear stress*), que é constantemente criado pela pressão e pelo movimento do sangue dentro do lúmen vascular, pode gerar a expressão de COX-2 (Figura 3).^{51,52} Isso explicaria a ausência de COX-2 em células endoteliais em cultura,⁶ já que essas células não estão expostas a esse estresse mecânico.

Mas apesar das evidências expostas, indicando que a COX-2 possa ser uma enzima expressa constitutivamente nas células endoteliais, esses achados não são uniformes. Inúmeros estudos utilizando imuno-histoquímica têm mostrado que vasos de pessoas saudáveis expressam COX-1, com mínima evidência de COX-2 constitutivamente expressa.^{53–55}

Mas se por um lado não há evidências consistentes da expressão constitutiva da COX-2 em vasos saudáveis, em lesões ateroscleróticas parece não haver dúvida de que haja

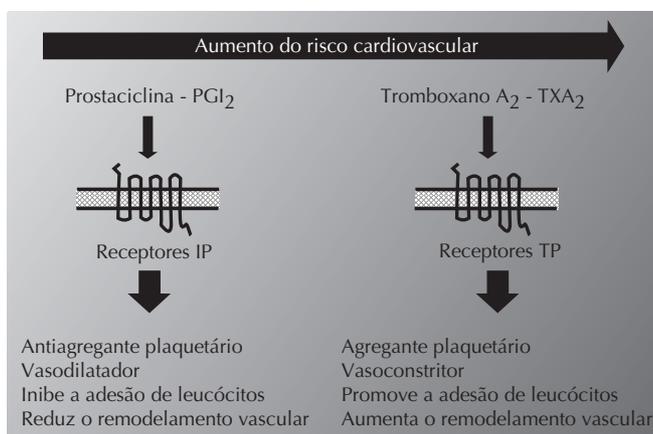


Figura 2
Efeitos vasculares da prostaciclina (PGI₂) e do tromboxano A₂ (TXA₂). A prostaciclina e o tromboxano têm efeitos opostos no sistema cardiovascular.

Adaptado de Mitchell; Warner.⁴

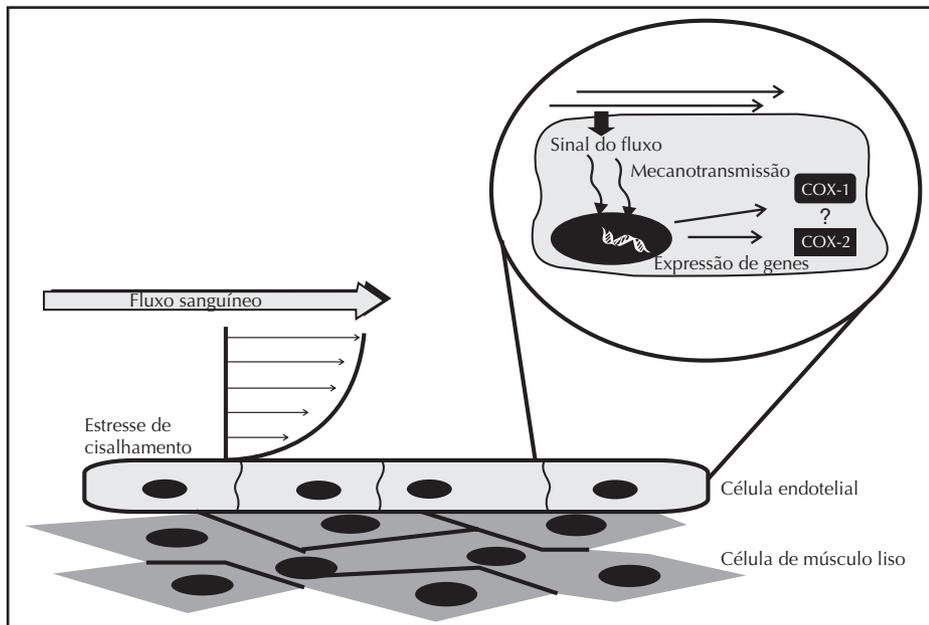


Figura 3
Efeito do estresse de cisalhamento (*shear stress*, paralelo à superfície das células endoteliais) gerado pelo fluxo sanguíneo. O estímulo mecânico gerado pelo fluxo sanguíneo sob a célula endotelial pode ativar fatores de transdução de sinal, que por sua vez podem levar ao aumento da expressão das COX.

uma indução na expressão de COX-2. Interessante notar que a excreção urinária de metabólitos da PGI₂ aumenta em pacientes com síndrome coronária aguda⁵⁶ ou logo após uma intervenção vascular,⁵⁷ o que pode ser interpretado como um mecanismo de defesa vascular para prevenir eventos trombóticos. Corroborando essa ideia, seguidos trabalhos mostraram a expressão de COX-2 em lesões ateroscleróticas.^{54,55,58} As plaquetas não expressam COX-2 – então, como previsto, os inibidores de COX-2 não inibem a produção de TXA₂ pelas plaquetas. A conclusão a partir dessas observações é que a inibição da produção de PGI₂ a partir da COX-2 pode gerar um desequilíbrio na relação entre TXA₂ e PGI₂, aumentando assim a probabilidade de um evento trombótico (Figura 4).

RISCOS CARDIOVASCULARES COM AINES TRADICIONAIS

A seletividade para as isoformas da COX pode ser vista como uma contínua variável dentre os fármacos inibidores dessas enzimas;¹⁵ não há seletividade absoluta por uma ou outra isoforma. Até mesmo um inibidor seletivo para COX-2 também inibirá a COX-1 quando em concentrações suficientemente altas.²¹ Além disso, alguns fármacos ditos não seletivos em baixas concentrações, como o diclofenaco, inibem seletivamente a COX-2.²¹ Ainda, apesar de ser classificado como um AINE tradicional, esse fármaco apresenta uma seletividade para a COX-2 semelhante à do celecoxibe.⁵⁹ Portanto, todos os anti-inflamatórios, inibidores seletivos da COX-2 ou não,

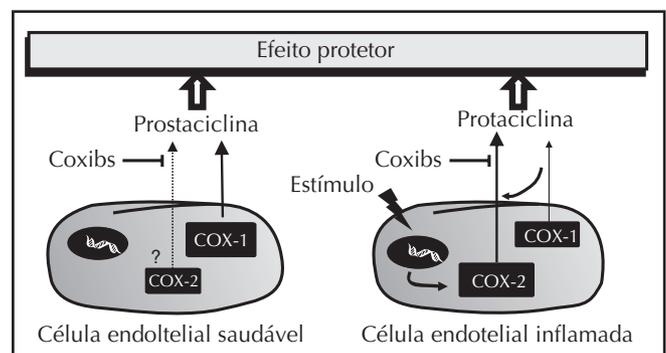


Figura 4
Balanço entre mediadores pró-aterogênicos e antiaterogênicos. Em um estado normal (célula endotelial saudável), a produção de PGI₂ é predominantemente dependente de COX-1. Entretanto, em uma situação de lesão vascular (célula endotelial inflamada), a expressão de COX-2 é induzida nas células endoteliais, passando a contribuir para a produção de PGI₂, opondo-se aos efeitos aterogênicos do TXA₂ produzido pela COX-1 das plaquetas. A utilização de anti-inflamatórios seletivos para COX-2 (Coxibs) pode reduzir a produção de PGI₂, gerando um desequilíbrio entre TXA₂ e PGI₂.

podem associar-se, ainda que em graus diferentes, a um risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares.⁶⁰

O FDA (*Food and Drug Administration*) chama a atenção para o fato de que tanto os inibidores seletivos quanto os não seletivos podem aumentar o risco de distúrbios cardiovasculares.⁶¹ Dados epidemiológicos sugerem que tanto os Coxibs como os AINES tradicionais têm potencial para desencadear

problemas cardíacos, especialmente quando usados em altas doses e por longo período de tempo. Assim, os riscos (cardiovasculares) e os benefícios (gastrointestinais) dos Coxibs devem ser levados em consideração, e sua indicação deve ser individualizada a cada paciente.²⁸

Em uma metanálise na qual se avaliou o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares com o uso crônico de anti-inflamatórios, tanto diclofenaco e ibuprofeno (fármacos tradicionais não seletivos) como etoricoxibe e lumiracoxibe (fármacos seletivos para COX-2) aumentaram a chance de eventos cardiovasculares em mais de 30%. Fizeram parte desse estudo 31 ensaios clínicos randomizados, nos quais se avaliou o risco cardiovascular de sete AINES: ibuprofeno, diclofenaco, etoricoxibe, rofecoxibe, naproxeno, celecoxibe e lumiracoxibe.⁶⁰

Em relação ao risco para distúrbios cerebrovasculares, inibidores não seletivos mostraram-se mais deletérios que os seletivos. O ibuprofeno (pertencente à classe dos anti-inflamatórios tradicionais) apresentou chance 3,36 vezes maior para a ocorrência do evento, contra 2,86 do diclofenaco, 2,67 do etoricoxibe e 1,76 do naproxeno.

Para o risco de morte cardiovascular, o etoricoxibe apresentou maior chance para a ocorrência do evento (4,07 vezes mais), seguido do diclofenaco (3,98), do ibuprofeno (2,39), do celecoxibe (2,07), do lumiracoxibe (1,89) e do rofecoxibe (1,58). Tais dados mostram que o risco cardiovascular não se restringe apenas aos anti-inflamatórios seletivos para COX-2.⁶⁰

McGettigan e Henry,⁶² em sua metanálise, concordam com o fato de que há risco cardiovascular com inibidores tradicionais. Os autores mostram, inclusive, que alguns AINES podem ser mais deletérios que os Coxibs. Nesse estudo, o diclofenaco apresentou risco relativo para a ocorrência de eventos cardiovasculares de 1,40 (considerando-se os estudos observacionais), risco este mais elevado que o apresentado pelo celecoxibe, cujo risco foi de 1,01.⁶² Em convergência com esse efeito deletério cardiovascular associado também aos inibidores tradicionais, pacientes com artrite e tratados com diclofenaco apresentaram idênticas taxas de eventos cardiovasculares trombóticos quando comparados a pacientes que receberam etoricoxibe.⁶³

É importante lembrar também que tanto os AINES tradicionais quanto os Coxibs, ainda que em proporções diferentes, aumentam de forma dose-dependente a pressão arterial.^{26,64} Esse efeito é consequência de alterações no equilíbrio hidro-eletrolítico e na reatividade vascular.⁶⁵ De qualquer forma, o aumento de pressão arterial, independente do risco de trombose, pode contribuir para o aumento do risco de complicações cardiovasculares desses fármacos.

Entretanto, há ainda uma carência de ensaios clínicos controlados, randomizados, de larga escala para vários dos AINES tradicionais, dificultando a obtenção de conclusões contundentes a respeito do risco de complicações cardiovasculares com a utilização desses fármacos.

Não podemos esquecer também que os AINES representam um grupo de compostos químicos bastante heterogêneo; portanto, não surpreende que cada composto individual apresente características distintas com potencial de afetar sua relação risco-benefício, tais como meia-vida, potência e seletividade para COX-2. Todos esses fatores inerentes ao fármaco integram-se com o risco cardiovascular basal para determinar a probabilidade de complicações cardiovasculares no paciente.²¹ Dessa forma, resultados obtidos com um fármaco em particular não podem ser prontamente compartilhados com toda a classe de AINES.

Essa relação dinâmica entre as propriedades farmacológicas de um fármaco com o risco cardiovascular é bem ilustrado pelo diclofenaco. O diclofenaco possui meia-vida curta (1–2 horas) e, portanto, é prescrito em altas doses para produzir a concentração do fármaco considerada necessária para um efeito anti-inflamatório e analgésico efetivo durante todo o intervalo de administração. Como o diclofenaco é um dos mais potentes inibidores de COX e apresenta uma seletividade para COX-2 razoável, inclusive semelhante à do celecoxibe, sua concentração plasmática excede em várias vezes a concentração necessária para inibir apenas a COX-2, inibindo também a COX-1.¹⁹ Com a eliminação do fármaco e a consequente redução da concentração plasmática, a inibição da COX-2 permanece, ao passo que a inibição da COX-1 desaparece.⁶⁶ As taxas discordantes da inibição das isoformas da COX *in vivo* resultam em uma pequena janela de seletividade para COX-2, denominada de janela de risco.¹⁵ Fármacos como ibuprofeno e naproxeno não apresentam essa janela, uma vez que sua inibição da COX-1 excede a da COX-2 durante todo o tempo de intervalo das doses.²¹

O risco cardiovascular de inibidores seletivos da COX-2 ainda não está bem elucidado; portanto, nenhuma predição de risco cardiovascular pode ser baseada nesta seletividade⁶⁰ nem tampouco afirmar que o uso de um inibidor tradicional é seguro no que tange a este efeito adverso.

Sheinberg⁶⁷ critica o fato de haver um controle maior apenas para os inibidores seletivos. É válido lembrar que os riscos gastrointestinais dos anti-inflamatórios não seletivos são tão graves quanto os riscos cardiovasculares dos inibidores seletivos; ambos podem, potencialmente, levar o paciente a óbito. Medidas como reter a receita de Coxibs e vender livremente inibidores não seletivos sugerem erroneamente que estes últimos não apresentam riscos e, ainda, tornam seu uso indiscriminado.⁶⁷

PERSPECTIVAS PARA USO DE INIBIDORES SELETIVOS DE COX-2

A COX é o alvo mais comum de fármacos e analgésicos anti-inflamatórios.⁶⁸ Na prática clínica, optar por um AINE tradicional ou por um Coxib sempre foi um desafio.⁴² Para casos de dor aguda em pacientes com histórico de complicações gastrointestinais, os Coxibs tornam-se uma excelente opção, uma vez que a utilização desses fármacos por um curto período de tempo não representa risco de complicações cardiovasculares nem gastrointestinais.¹⁵ Como exemplo, nos casos de dismenorrea primária, cirurgias ortopédicas e procedimentos odontológicos, em que a utilização de anti-inflamatórios geralmente não ultrapassa uma semana, os Coxibs podem ser uma opção segura e eficaz para muitos pacientes.

Vale salientar que o risco cardiovascular dos Coxibs (presente quando do uso crônico dos mesmos) não os torna menos indicados que os inibidores não seletivos, uma vez que esses últimos também se associam a eventos cardiovasculares⁶⁰ e que seus riscos gastrointestinais são tão graves quanto os possíveis riscos cardíacos dos Coxibs.⁶⁷

CONCLUSÃO

Tendo em vista o crescente consumo de anti-inflamatórios, é válido salientar que a inibição seletiva da COX-2 surgiu a fim de se eliminarem os efeitos indesejáveis da inibição não seletiva da COX, como os eventos adversos gastrointestinais. Em contrapartida, a redução (e não a eliminação) dos efeitos colaterais gastrointestinais culminou com o aparecimento de eventos cardiovasculares. Considerando-se os prós e os contras de ambas as classes de inibidores da COX, as duas são opções válidas como fármacos anti-inflamatórios. No entanto, deve-se analisar cada caso, bem como a particularidade e a necessidade de cada paciente, almejando a correta indicação de cada classe dos inibidores da COX.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA* 2003; 290(18):2443–54.
- DEF 2008/2009 - Dicionário de especialidades farmacêuticas. Editora de publicações científicas LTDA. Produção Jornal Brasileiro de Medicina. 37ª ed. Rio de Janeiro, 2008.
- Pedroso ERP, Gomes R. Black Book – Clínica Médica. Belo Horizonte: 2007.
- Mitchell JA, Warner TD. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(1):75–86.
- Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal Antiinflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997; 42(5):990–7.
- Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(24):11693–7.
- Das UN. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J* 2006; 1(4):420–39.
- Shimizu T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49:123–50.
- Grosser T, Yusuff S, Cheskis E, Pack MA, FitzGerald GA. Developmental expression of functional cyclooxygenases in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(12):8418–23.
- Williams TJ, Peck MJ. Role of prostaglandin-mediated vasodilatation in inflammation. *Nature* 1977; 270(5637):530–2.
- Ferreira SH. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nat New Biol* 1972; 240(102):200–3.
- Narumiya S, FitzGerald GA. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest* 2001; 108(1):25–30.
- Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetaminophenol). *Nature* 1972; 240(5381):410–1.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(21):13926–31.
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116(1):4–15.
- Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56(Suppl. 5):33–55.
- Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R *et al.* Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 119(4):257–62.
- Seibert K, Masferrer J, Zhang Y, Gregory S, Olson G, Hauser S *et al.* Mediation of inflammation by cyclooxygenase-2. *Agents Actions Suppl* 1995; 46:41–50.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345(6):433–42.
- Hawkey CJ. COX-2 chronology. *Gut* 2005; 54(11):1509–14.
- Grosser T, Yu Y, Fitzgerald GA. Emotion recollected in tranquility: lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med* 2010; 61:17–33.
- Patrono C, Baigert C. Low-dose aspirin, coxibs, and other NSAIDs: a clinical mosaic emerges. *Mol Interv* 2009; 9(1):31–9.
- Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev* 2010; 18(4):204–12.
- Hinz B, Renner B, Brune K. Drug insight: cyclo-oxygenase-2 inhibitors – a critical appraisal. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(10):552–60.

25. Patrignani P, Tacconelli S, Sciulli MG, Capone ML. New insights into COX-2 biology and inhibition. *Brain Res Rev* 2005; 48(2):352–9.
26. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An update meta-analysis. *J Hipertens* 2009; 27(12):2332–41.
27. Huber MA, Terezhalmay GT. The use of COX-2 inhibitors for acute dental pain: A second look. *J Am Dent Assoc* 2006; 137(4):480–7.
28. Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(3):233–52.
29. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(17):1709–11.
30. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet*. 2004; 364(9450):1995–6.
31. Vaithianathan R, Hockey PM, Moore TJ, Bates DW. Iatrogenic effects of COX-2 inhibitors in the US population: findings from the Medical Expenditure Panel Survey. *Drug Saf* 2009; 32(4):335–3.
32. Topol EJ. Failing the public health – rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351(17):1707–9.
33. Lanza FL, Rack MF, Simon TJ, Quan H, Bolognese JA, Hoover ME *et al*. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(6):761–7.
34. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H *et al*. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282(20):1929–33.
35. Sikes DH, Agrawal NM, Zhao WW, Kent JD, Recker DP, Verburg KM. Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(10):1101–11.
36. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC *et al*. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(20):1921–8.
37. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L *et al*. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(2):735–41.
38. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(1):272–7.
39. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis R *et al*. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21):1520–8.
40. Franco GCN, Moretti D, Cavalcante PFC, Lopes LC. Uma análise crítica sobre a viabilidade do uso dos inibidores seletivos de COX-2 em odontologia. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo* 2006; 18(1):75–81.
41. Hsiang KW, Chen TS, Lin HY, Luo JC, Lu CL, Lin HC *et al*. Incidence and possible risk factors for clinical upper gastrointestinal events in patients taking selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a prospective, observational, cohort study in Taiwan. *Clin Ther* 2010; 32(7):1294–303.
42. Dai C, Stafford RS, Alexander GC. National trends in cyclooxygenase-2 inhibitor use since market release. *Arch Intern Med* 2005; 165(2):171–7.
43. Ministério da Saúde, Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 79, de 4 de novembro de 2008.
44. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T *et al*. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science*. 2002; 296(5567):539–41.
45. Smyth EM, FitzGerald GA. Human prostacyclin receptor. *Vitam Horm* 2002; 65:149–65.
46. Nyman I, Larsson H, Wallentin L. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. The Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. *Lancet* 1992; 340(8818):497–501.
47. Bishop-Bailey D, Mitchell JA, Warner TD. COX-2 in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(5):956–8.
48. Grosser T. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. *Thromb Haemost* 2006; 96(4):393–400.
49. Fries S, Grosser T, Price TS, Lawson JA, Kapoor S, DeMarco S *et al*. Marked interindividual variability in the response to selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *Gastroenterology* 2006; 130(1):55–64.
50. Schwartz Z, Denison TA, Bannister SR, Cochran DL, Liu YH, Lohmann CH *et al*. Osteoblast response to fluid induced shear depends on substrate microarchitecture and varies with time. *J Biomed Mater Res*. 2007; 83(1):20–32.
51. Inoue H, Taba Y, Miwa Y, Yokota C, Miyagi M, Sasaguri T. Transcriptional and posttranscriptional regulation of cyclooxygenase-2 expression by fluid shear stress in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(9):1415–20.
52. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(19):10417–22.
53. Baker CS, Hall RJ, Evans TJ, Pomerance A, Maclouf J, Creminon C *et al*. Cyclooxygenase-2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and colocalizes with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(3):646–55.
54. Schönbeck U, Sukhova GK, Graber P, Coulter S, Libby P. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999; 155(4):1281–91.
55. Stemme V, Swedenborg J, Claesson H, Hansson GK. Expression of cyclo-oxygenase-2 in human atherosclerotic carotid arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20(2):146–52.
56. FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984; 310(17):1065–8.
57. Roy L, Knapp HR, Robertson RM, FitzGerald GA. Endogenous biosynthesis of prostacyclin during cardiac catheterization and angiography in man. *Circulation* 1985; 71(3):434–40.
58. Belton O, Byrne D, Kearney D, Leahy A, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102(8):840–5.
59. Patrono C, Patrignani P, García Rodríguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001; 108(1):7–13.

60. Trelle S, Reichenbach S, Eandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086.
61. US Food and Drug Administration. Alert for healthcare professionals: non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Available from: http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/NS_NSAIDsHCP.htm.
62. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296(13):1633–44.
63. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA *et al.* Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* 2006; 368(9549):1771–81.
64. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165(5):490–6.
65. Hao CM, Breyer MD. Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu Rev Physiol* 2008; 70:357–77.
66. Schwartz JI, Dallob AL, Larson PJ, Laterza OF, Miller J, Royalty KM *et al.* Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(6):745–54.
67. Sheinberg M. Anti-inflamatórios e anti-inflamatórios – Opinião. Folha de São Paulo 2009.
68. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *The FASEB Journal* 2004; 18(7):790–804.