

BENEFÍCIOS E RISCOS DO USO DE COXIBES***BENEFITS AND RISKS OF USING COXIBES***

Arthus Franco de Godoy¹; Nathalia Serafim dos Santos²; Edson Hideaki Yoshida³; Thais Hora Paulino Estanagel⁴; Mariana Donato Pereira⁵; Ricardo Silveira Leite⁶

1. Curso de Graduação em Farmácia. Centro Universitário Sudoeste Paulista – Itapetininga/SP.
2. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Sorocaba; Docente no Centro Universitário Sudoeste Paulista – Itapetininga/SP.
3. Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Sorocaba; Docente no Centro Universitário Sudoeste Paulista – Itapetininga/SP.
4. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Sorocaba; Docente no Centro Universitário Sudoeste Paulista – Itapetininga/SP.
5. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Sorocaba; Docente no Centro Universitário Max Plank – Indaiatuba/SP.
6. Especialista em Vendas e Marketing pela ESAMC – Sorocaba/SP; Docente no Centro Universitário Sudoeste Paulista – Itapetininga/SP.
(rsilveira.ricardo@gmail.com)

RESUMO

Buscando fármacos com menos efeitos secundários no trato gastrintestinal – TGI, foram lançados os COXIBS, subclasse de anti-inflamatórios cujo mecanismo de ação consiste na inibição seletiva da Ciclo-oxigenase - 2 (COX-2). São agentes capazes de manter a mesma eficácia dos demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) na modulação da resposta inflamatória, porém livres de reações secundárias no TGI. O objetivo é conceituar o processo inflamatório e descrever os principais efeitos benéficos ou maléficos dos AINEs seletivos para COX-2 no organismo. Para isto foi realizada uma pesquisa por meio de consultas à base de dados como *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico, e ao acervo da biblioteca da Faculdade Sudoeste Paulista – FSP. Classificaram-se alguns AINEs quanto à seletividade para a COX-2 e realizou-se um comparativo entre dois fármacos, um não seletivo e outro altamente seletivo para a isoforma de interesse. Essa comparação baseou-se nos principais benefícios e riscos inerentes à farmacologia de cada um deles ressaltando os reflexos a nível fisiológico provenientes da inibição da enzima alvo. Diante dos resultados obtidos é possível sugerir que os efeitos indesejados teriam um menor índice de ocorrência, porém a aplicação terapêutica deve ser avaliada com muito critério.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteroides; Coxibs; Ciclooxygenase – COX.

ABSTRACT

Looking for drugs with less side effects in the gastrointestinal tract - TGI, the COXIBS, subclass of anti-inflammatory drugs whose mechanism of action consists of the selective inhibition of Cyclooxygenase-2 (COX-2) were launched. They are agents able to maintain the same effectiveness of the other NSAIDs in the modulation of the inflammatory response, but free of secondary reactions in the GIT. The objective is to conceptualize the inflammatory process and to describe the main beneficial or malignant

effects of COX-2 selective NSAIDs in the body. For this, a research was done through queries to the database such as Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Google Scholar, and to the library collection of the Faculdade Sudoeste Paulista - FSP. NSAIDs were classified for COX-2 selectivity and a comparative study was performed between two drugs, one non-selective and one highly selective for the isoform of interest. This comparison was based on the main benefits and risks inherent in the pharmacology of each of them, emphasizing the physiological reflexes from the inhibition of the target enzyme. In view of the obtained results it is possible to suggest that the undesired effects would have a lower incidence rate, but the therapeutic application should be evaluated with great discretion

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Coxibs; Cyclooxygenase - COX.

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório consiste na resposta orgânica mais precoce diante de uma lesão tissular ou infecção. (TILLEY; COFFMAN; KOLLER, 2001).

Diante de um estímulo, seja físico ou químico, trauma, infecções, o ácido araquidônico – AA formado a partir dos fosfolípidos de membrana é mobilizado para o citoplasma pela ação da fosfolipase A2. Em seguida, o AA é catalisado pelas enzimas lipoxigenase (LO) e ciclooxigenase (COX). A LO é responsável pela geração de leucotrienos e a COX pelas prostaglandinas e tromboxanos (CHAHADE; SZAJUBOK, 2008).

A COX apresenta-se sob 3 isoformas: constitutiva (COX-1), indutiva (COX-2) e COX-3, ainda em estudos (FITZGERALD; PATRONO, 2001).

Quando ocorre uma exacerbação dos efeitos do processo inflamatório, tornando-o prejudicial, faz-se necessária uma intervenção farmacoterapêutica. Nesses casos, geralmente são recomendados os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), devido às suas ações antiálgica, anti-inflamatória e antitérmica. Em geral, esses efeitos estão relacionados à inibição inespecífica das isoformas da enzima ciclooxigenase. A inibição resulta na redução da formação de mediadores químicos, diminuindo, dessa forma, a intensidade do processo inflamatório (DAHL; AEDER, 2000; YAKSH et al., 2001).

Porém, essa inibição inespecífica das COXs resulta em diversos efeitos colaterais, principalmente devido à inibição da COX-1 (DAHL; AEDER, 2000; YAKSH et al., 2001), responsável pela ação citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária, provocando assim, problemas gástricos e renais (YAKSH et al., 2001; PERAZELLA; TRAY, 2001).

Devido a esses efeitos indesejáveis, surgiu o interesse pela busca de fármacos inibidores específicos da COX-2, os quais se acreditavam que impediria o processo inflamatório, sem os efeitos indesejáveis relacionados, principalmente, aos distúrbios gastrintestinais (LAZZARONI; BATTOCCHIA; PORRO, 2007).

A constatação de efeitos cardiovasculares decorrentes, em parte, da inibição da isoforma COX-2 presente no endotélio vascular, levando um desequilíbrio do processo homeostático, entre a produção de prostaciclina no endotélio vascular e tromboxanos A2 nas plaquetas (CAIRNS, 2007; CHAN et al., 1999). Fizeram com que compostos desta classe fossem retirados do mercado.

O objetivo do trabalho é conceituar o processo inflamatório, os eventos que culminam na formação dos mediadores lipídicos globalmente denominados de eicosanoides, descrevendo os principais efeitos dos AINEs seletivos para a isoforma COX-2 e compreendendo os efeitos adversos mediados pelo uso de COXIBS na modulação da resposta inflamatória.

METODOLOGIA

Esta revisão literária foi elaborada através do levantamento bibliográfico em banco de dados dispostos no acervo da biblioteca da Faculdade Sudoeste Paulista – FSP, e base de dados como: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores: Coxibs, Anti-inflamatórios não esteroides e Ciclo-oxigenase.

Para a construção dos elementos textuais foram considerados os critérios de inclusão como artigos disponíveis na íntegra, publicados nos idiomas em português e inglês, no período de 1997 a 2017. Foram selecionados artigos que abordavam assuntos referentes aos descritores e excluídos artigos que apenas disponibilizam o resumo, títulos que não condiziam com os descritores e texto sem elementos relevantes ao estudo.

O processo de levantamento, análise e estruturação do conteúdo ocorreu no período de fevereiro de 2018 a novembro de 2018.

RESULTADOS

A existência de duas classes de fármacos inibidores seletivos e não seletivos das COXs 1 – 2 permitiu classificá-los em três grupos (Quadro 1): o primeiro conhecido como inibidores potentes da COX-1 tais como o ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e indometacina; o segundo são os inibidores seletivos da COX-2, porém possuem atividade

de inibição sobre a COX-1 tais como piroxicam e diclofenaco; e o último grupo são os inibidores específicos da COX-2, não agem sobre a COX-1 como, por exemplo: celecoxibe, rofecoxibe, etoricoxibe, dentro outros (BEIRÃO, 2017).

Quadro 1 - Classificação dos AINEs

CLASSIFICAÇÃO DOS AINEs			
Inibidores Seletivos COX-1	Inibidores Não-Seletivos COX-1	Inibidores Não-Seletivos COX-1 e COX-2	Inibidores Altamente Seletivos COX-2
	AAS (>100mg)	Meloxicam	Rofecoxibe (Vioxx)
AAS (<100mg)	Indometacina	Nimesulida	Valdecoxibe (Bextra)
	Piroxicam	Etodolaco	Celecoxibe (Celebra)
	Diclofenaco		Lumiracoxibe (Prexige)
	Ibuprofeno		Etoricoxibe (Arcoxia)
			Parecoxibe

Fonte: Adaptado BATLOUNI, 2010.

O Quadro 2 mostra um comparativo dos principais benefícios e riscos provenientes do uso de dois AINEs, um deles é o diclofenaco, considerado um anti-inflamatório não seletivo para COX-1, e outro altamente seletivo para COX-2, o celecoxibe, pertencente à classe dos COXIBS.

Quadro 2 - Comparativo dos principais benefícios e riscos provenientes do uso de AINEs

DICLOFENACO – AINE NÃO SELETIVO COX-1			
Mecanismo de ação	Efeito farmacológico	Benefícios	Riscos
Inibição competitiva e reversível da ciclooxigenase, tanto da COX-1 como COX-2, em graus diferentes, essa inibição ocorre por bloqueios dos canais hidrofóbicos da COX impedindo o acesso do ácido araquidônico ao sítio ativo da enzima.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Ação anti-inflamatória:</i> modificação da reação inflamatória; ✓ <i>Ação analgésica:</i> redução de certos tipos de dor (especialmente a inflamatória); ✓ <i>Ação antipirética:</i> redução da temperatura corporal patologicamente elevada. 	Capacidade de penetrar na cápsula articular, o que permite seu uso na reumatologia e ortopedia (doenças autoimunes que comprometem as articulações – afecções reumáticas), possui preferência pela COX-2 e com isso tem risco diminuído de causar danos gastrintestinais (úlceras pépticas).	Efeitos adversos semelhantes aos fármacos seletivos COX-2, porém devido à inibição da COX-1, a carga de efeitos colaterais indesejáveis compreendem distúrbios gastrintestinais como desconforto gástrico, dispepsia, diarreia (mas algumas vezes constipação), náuseas, vômitos e, em alguns casos, hemorragias e ulceração gástrica, danos renais como Nefropatia, principalmente em pacientes suscetíveis e que fazem uso irracional e prolongado, além de interações que podem levar a diminuição da ação de alguns anti-hipertensivos (betabloqueadores) e diurético.
CELECOXIBE – AINE ALTAMENTE SELETIVO COX-2			
Mecanismo de ação	Efeito farmacológico	Benefícios	Riscos
Inibição competitiva reversível da COX-2, sem afetar a expressão da COX-1.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Ação anti-inflamatória:</i> modificação da reação inflamatória; 	Diminuição de complicações gastrintestinais e renais, uma vez que AINEs não seletivos podem ocasionar edema, retenção de sódio e água devido à inibição da COX-1	Desequilíbrio dos produtos lipídicos provenientes da ação enzimática das COXs, em específico a PGI ₂ , produzida pela ação da COX-2 e responsável pela vasodilatação do

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Ação analgésica:</i> redução de certos tipos de dor (especialmente a inflamatória); ✓ <i>Ação antipirética:</i> redução da temperatura corporal patologicamente elevada. 	<p>que através de sua atividade produz PGs em túbulos renais distais. A ocorrência desses efeitos antinatriuréticos e vasoconstritores são comuns na terapia com AINEs convencionais e podem aumentar os riscos de efeitos adversos renais.</p>	<p>endotélio vascular e inibição da agregação plaquetária e o TXA₂, prostanoide produzido através da atividade da COX-1 e responsável por induzir a coagulação – agregação plaquetária. A consequência desse desequilíbrio é a ocorrência de eventos trombóticos e vasculares</p>
--	--	---	--

Fonte: elaboração própria.

Espera-se então que esses agentes diminuam a intensidade do processo inflamatório e reduzam a nocicepção periférica. O Quadro 3 descreve algumas diferenças entre as COXs em relação ao local de ação e nos mostra a importância fisiológica que cada uma dessas enzimas – COX-1 (Constitutiva) e COX-2 (Indutiva) exerce. Permite também compreendermos as possíveis consequências da inibição causada pela ação desses fármacos, uma vez que ambas participam de muitos processos fisiológicos que garantem a homeostasia de funções orgânicas de extrema relevância (OLIVEIRA JR., 2012).

Quadro 3 - Diferenças entre as COXs em relação ao local de ação

	COX-1	COX-2
Classificação	Essencial nos processos fisiológicos.	Induzida por processo inflamatório.
Vasos Sanguíneos	Relaxamento e contração vascular, aumento da permeabilidade capilar.	
Brônquios	Contração ou relaxamento.	
Rins	Mantém o fluxo sanguíneo renal em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal ou cirrose. Regula metabolismo de sódio e água.	Aumenta na privação de sal. Elevam a formação de PGI ₂ e PGE ₂ , que estimulam a secreção de renina.
Plaquetas	Indução da agregação plaquetária ou inibição.	Não é detectável.
Gestação/ Parto	Induz a contração uterina.	Possui expressão no epitélio uterino em diferentes períodos da gestação inicial e é importante na implantação do embrião e na angiogênese necessária para o estabelecimento da placenta.
SNC	Modulação do sistema neurovegetativo e do processo sensorial.	Presente apenas no córtex, no hipocampo, no hipotálamo e na medula espinal.
Febre	Produção de PGE ₂ , que ativa o centro termorregulatório hipotalâmico.	Aumenta COX-2 no endotélio dos vasos cranianos e micróglia.

Hiperalgisia	Potencializa a ação dos mediadores da dor e sensibiliza os nociceptores.	Aumenta a imunorreatividade para RNAm (ácido ribonucleico mensageiro).
---------------------	--	--

Fonte: OLIVEIRA JR., 2012.

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que a inibição inespecífica das COXs resulta em diversos efeitos gastrintestinais e renais indesejáveis, principalmente devido ao bloqueio da atividade da isoforma COX-1 (DAHL; AEDER, 2000; YAKSH et al., 2001), sendo responsáveis pela ação citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária (YAKSH et. al., 2001; PERAZELLA; TRAY, 2001).

Devido a esses efeitos indesejáveis, surgiu o interesse pela busca de fármacos inibidores específicos da COX-2, os quais acreditava-se que impediria o processo inflamatório sem provocar principalmente distúrbios gastrintestinais (LAZZARONI; BATTOCCHIA; PORRO, 2007).

Os COXIBS foram então introduzidos no mercado como a segunda geração de anti-inflamatórios não esteroides. O primeiro composto a ser aprovado pela FDA para uso nos Estados Unidos foi o Celecoxibe, em dezembro de 1998 (WHELTON, 2001). A especificidade pelo sítio ativo da enzima COX-2 e a boa relação custo, benefício e risco justifica sua prescrição tanto sob do ponto de vista clínico quanto financeiro. No entanto, para pacientes que não possuem restrição, pode ser uma escolha que representa um custo elevado (FENDRICK et al., 2002).

De fato, essa classe de anti-inflamatórios apresentam vantagens que justificam seu uso na modulação da resposta inflamatória, porém os riscos inerentes a sua farmacologia devem ser avaliados pelo profissional médico no momento da escolha pela melhor terapia medicamentosa, uma vez que a expressão e atividade da enzima COX-2 garante um ritmo adequado da filtração glomerular e o equilíbrio entre a atividade do tromboxano A₂ (TXA₂) produzido pela plaqueta, e a ação da prostaciclina (PGI₂), derivada da célula endotelial (ZARRAGA; SCHWARZ, 2007).

Sabe-se que o TXA₂ é o principal eicosanoide originado pela COX-1, e sua biossíntese encontra-se aumentada em síndromes de ativação plaquetária, como angina instável e doença oclusiva arterial periférica. Possui potencial agregador plaquetário, vasoconstritor, além de estimular a proliferação de músculo liso (CATELLA; CROFFORD, 2001; ZARRAGA; SCHWARZ, 2007). Para manter o equilíbrio, síndromes de ativação plaquetária parecem

promover maior expressão de COX-2 pelas células endoteliais, resultando na produção de PGI₂. Esta PG possui ação contrária ao TXA₂, ou seja, inibi a agregação plaquetária e proliferação de músculo liso vascular (WIJEYARATNE et al., 2001; SCHONBECK et al., 1999).

Pode-se dizer então que AINEs seletivos – COXIBS geram um impacto capaz de provocar um desequilíbrio desses fatores pró trombóticos, levando a supressão da produção de PGI₂ pelas células endoteliais e o aumento de TXA₂ plaquetário, já que este é originado pela COX-1. A consequência desse desequilíbrio pode provocar uma oclusão vascular e isquemia tissular, riscos esses que podem ser predisponentes para pacientes que já apresentam histórico de doenças cardiovasculares (ORLYVARDENY; SCOTT; SOLOMON, 2008).

Diante disso, os COXIBS atualmente são utilizados com menos frequência, devido principalmente a possível tendência trombótica e sob tal consequência, a decisão mais criteriosa e abrangente baseada nos benefícios e riscos desses agentes (CATELLA; CROFFORD, 2001; ZARRAGA; SCHWARZ, 2007).

CONCLUSÃO

O presente trabalho mostrou que a inibição seletiva da COX-2 preservaria a proteção gastrointestinal sem perder a função anti-inflamatória, e que os efeitos colaterais renais provocados por essa subclasse teriam um menor índice de ocorrência, porém sua aplicação terapêutica deve levar em consideração esses riscos associados ao uso desses agentes, e o papel do farmacêutico é de suma importância na prática clínica e multidisciplinar, tanto para a realização de estudos a respeito desses fármacos quanto para a orientação correta e prudente aos pacientes e prescritores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais. **Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.

BEIRÃO, A. C. R. V. **Interações medicamentosas dos Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs)**. Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto. Disponível em: <http://sigarra.up.pt/fmdup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=934671>. Acesso em: 06 nov. 2017.

CAIRNS, J. A. The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 23, n. 2, p. 125-131, 2007.

CATELLA, L. F.; CROFFORD, L. J. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. **American Journal of Medicine**, v. 110, p. 28-32, 2001.

CHAHADE, W. H.; GIORGI, R. D. N.; SZAJUBOK, J. C. M. Anti-inflamatórios não hormonais. **Einstein**, v. 6, n. 1, p. 166-174, 2008.

CHAN, C. C. et al. Rofecoxibe [VIOXX, MK-0966,4-(4' methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potente and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor – pharmacological and biochemical profiles. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 290, p. 551-560, 1999.

DAHL, V.; AEDER, J. C. Non-opioid postoperative analgesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 44, p. 1191-1203, 2000.

FENDRICK, A. M. et al. Role of initial NSAID choice and patient risk factors in the prevention of NSAID gastropathy: a decision analysis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 47, p. 36-43, 2002.

FITZGERALD, G. A.; AUSTIN, Y. C. S. COX-2 inhibitors and cardiovascular system. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 19, n. 25, p. 31-36, 2001.

LAZZARONI, M.; BATTOCCHIA, A.; PORRO, G. B. COXIBs and non-selective NSAIDs in the gastroenterological setting: what should patients and physicians do? **Digestive and Liver Disease**, v. 39, p. 589-596, 2007.

ORLYVARDENY, P.; SCOTT, D.; SOLOMON, M. D. Cyclooxygenase-2 inhibitors, nonsteroidal anti – inflammatory drugs, and cardiovascular risk. **Cardiology Clinics**, v. 26, p. 589-601, 2008.

OLIVEIRA JUNIOR, I. S. de. In: FARMACOLOGIA DA INFLAMAÇÃO – ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS. **Princípios da Farmacologia Básica em Ciências Biológicas e da Saúde**. São Paulo, 2012. p. 123.

PATRONO, C. The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 433-442, 2001.

PERAZELLA, M. A.; TRAY, K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nosteroidal anti-inflammatory drugs. **American Journal of Medicine**, v. 111, p. 64-67, 2001.

SCHONBECK, U. et al. Augmented expression of COX-2 in human atherosclerotic lesions. **American Journal of Pathology**, v. 155, p. 1281-1291, 1999.

TILLEY, S. I.; COFFMAN, T. M.; KOLLER, B. H. Mixed messages modulation of inflammation and imune responses by prostaglandins and thromboxanes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 108, p. 15-23, 2001.

WHELTON, A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2 specific inhibitors. **American Journal of Medicine**, v. 110, p. 33-42, 2001.

WIJEYARATNE, S. M. et al. Differences in the detection of cyclo-oxygenase 1 and 2 proteins in symptomatic and asymptomatic carotid plaques. **British Journal of Surgery**, v. 88, p. 951-957.

YAKSH, T. L. et al. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. **The Journal of Neuroscience**, v. 21, p. 5847-5853, 2001.

ZARRAGA, I. G. E; SCHWARZ, E. R. Coxibs and heart disease. What we have learned and what else we need to know. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, n. 1, p. 1-147, 2007.