



REVISÃO

TOXICIDADE RENAL DE INIBIDORES SELETIVOS DA CICLOOXIGENASE-2: CELECOXIB E ROFECOXIB

RENAL TOXICITY OF THE SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS: CELECOXIB AND ROFECOXIB

Aparecida de Fátima MICHELIN¹
Ana Angélica Peres FERREIRA²
Vivian Galvani BITAR²
Luciane Cruz LOPES^{3,4}

RESUMO

Os antiinflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 foram desenvolvidos com a perspectiva de evitar os efeitos colaterais dos inibidores não seletivos, especialmente para o trato gastrointestinal e rins. Contudo, recentes estudos têm demonstrado que a ciclooxigenase-2 é constitutivamente expressada nos rins, e altamente regulada em resposta a alterações no volume intravascular. Quando o volume sanguíneo está comprometido, as prostaglandinas derivadas da ciclooxigenase-2 desempenham um importante papel na circulação renal. Supõe-se que os fármacos que a inibem seletivamente possam interferir na função renal de maneira semelhante aos não seletivos. Esta revisão tem por objetivo averiguar o perfil de nefrotoxicidade dos inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 de gerações mais recentes, os coxibs, enfatizando celecoxib e rofecoxib, quando administrados a indivíduos sem doença renal, e àqueles com comprometimento renal prévio. As publicações pertinentes, contidas em periódicos nacionais e

¹ Mestre, Farmacêutica-bioquímica. Araçatuba, São Paulo, Brasil.

² Especialistas em Farmacologia Clínica. Campinas, SP, Brasil

³ Professora Doutora, Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba. Rod. Do Açúcar, km156, Campus Taquaral, 13400-911, Piracicaba, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L.C. LOPES. E-mail: <lclopes@terra.com.br>, <lclopes@unimep.br>.

⁴ Professora Doutora, Curso de Farmácia, Universidade de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil.

internacionais entre 1999 e 2004, constituíram o objeto de análise. Os resultados mostraram que os coxibs, assim como os antiinflamatórios não esteróides não seletivos, reduzem a excreção de sódio, potássio e água, podendo elevar a pressão arterial, causar edema e falência renal aguda em pacientes em que a manutenção da perfusão renal adequada é dependente de prostaglandina. Em indivíduos onde tal manutenção acontece por outros mecanismos, as alterações nos parâmetros citados, quando ocorrem, são, em geral, transitórias. Concluiu-se que os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 não apresentam maior segurança renal que os não seletivos e, como estes, devem ser empregados com cautela ou não ser administrados a pacientes predispostos a doenças renais.

Termos de indexação: antiinflamatórios não esteróides; inibidores de ciclooxigenase; rim.

ABSTRACT

Selective cyclooxygenase-2 inhibitors were developed to avoid side effects of conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs, including gastrointestinal and renal toxicity. However, recent studies have demonstrated that cyclooxygenase-2 is constitutively expressed in the kidney and is highly regulated in response to alterations in intravascular volume. When blood volume is compromised, the prostaglandins derived from cyclooxygenase-2, perform an important role in the renal circulation. Therefore, drugs that selectively inhibit cyclooxygenase-2 might be expected to produce effects on renal function similar to non-steroidal anti-inflammatory drugs, which inhibit both cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. This review has the objective to assess the nephrotoxicity of the most recent generations of selective inhibitors of cyclooxygenase-2, named coxibs, emphasizing celecoxib and rofecoxib, when they are administrated to individuals without previous renal impairment, as well as to those with renal failure. The publications in national and international periodicals from 1999 to 2004, constituted the sample of analysis. This review has shown that selective cyclooxygenase-2 inhibitors, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, reduce sodium, potassium and water excretion, causing mild to modest increases in blood pressure and edema, and may cause, as well, acute renal failure in patients whose maintenance of adequate renal perfusion is "prostaglandin-dependent". In individuals whose such maintenance happens by other mechanisms, those parameter alterations, whenever they occur, are generally transitional. The conclusion was that, the selective cyclooxygenase-2 inhibitors don't have higher renal safety than other non-steroidal anti-inflammatory drugs and, like them, must be used either cautiously or not at all in patients with predisposing diseases.

Indexing terms: anti-inflammatory agents, non-steroidal; cyclooxygenase inhibitors; kidney.

INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não esteróides (AINE) atuam inibindo a enzima ciclooxigenase (COX) e representam a classe de fármacos mais utilizada no tratamento da dor, inflamação e febre. Tais agentes têm sido efetivos no tratamento de uma variedade de doenças inflamatórias como a osteoartrite e a

artrite reumatóide¹. Em 1999 estimou-se que eram vendidos, sem prescrição médica, cerca de 30 bilhões de comprimidos de AINE, anualmente, nos Estados Unidos, utilizados regularmente por 13 milhões de pessoas com artrite².

O uso indiscriminado destes inibidores inespecíficos das ciclooxigenases fez aparecerem os

efeitos indesejados. A toxicidade induzida por AINE é geralmente atribuída ao bloqueio da atividade da COX-1, enquanto que a ação antiinflamatória resulta do bloqueio da COX-2. Assim, os AINES não seletivos, isto é, que bloqueiam a COX-1 e a COX-2, tais como a indometacina, o ibuprofeno, o naproxeno e o diclofenaco, possuem atividade antiinflamatória, mas também causam uma série de efeitos adversos renais e, mais freqüentemente, gastrintestinais¹. Em 1997, nos Estados Unidos, foram registrados 16 500 óbitos de pacientes com artrite reumatóide e osteoartrite devido a complicações gastrintestinais relacionadas ao uso de AINE. A mortalidade foi de 5%-10% dos pacientes hospitalizados por causa desse problema².

Na busca de alternativas menos tóxicas, sintetizou-se uma classe de AINE mais seletiva, isto é, que inibem preferencialmente a COX-2. Os inibidores seletivos da COX-2, tais como rofecoxib e celecoxib, denominados coxibs, possuem pouco ou nenhum efeito sobre a COX-1, quando empregados nas doses clínicas. O uso dos coxibs está baseado no princípio de aliviar a dor e a inflamação, pela ação das prostaglandinas geradas através da enzima COX-2, podendo-se assim reduzir os efeitos adversos gerados pela inibição da COX-1¹.

As prostaglandinas (PG) são eicosanóides que, nos rins, exercem funções no tônus vascular, no balanço hidroeletrólítico e na liberação de renina¹. A ciclooxigenase, que é uma prostaglandina sintase G_2/H_2 , tem como substrato o ácido araquidônico e produz a prostaglandina PGG_2 e, subseqüentemente, a PGH_2 , as quais são posteriormente metabolizadas pelas isomerases tecido-específicas, em prostaglandinas e tromboxanos. São descritas duas distintas ciclooxigenases, a COX-1 e a COX-2, que apresentam cerca de 60% de homologia na seqüência de aminoácidos, mas são produtos de genes diferentes e possuem distintos padrões de expressão e regulação¹.

A COX-1 é denominada de constitutiva, devido a sua ampla distribuição nos tecidos, enquanto que a COX-2 foi considerada como induzida, uma vez que apresenta uma expressão mais restrita, é

regulada por estímulos inflamatórios e/ou proliferativos e exerce efeito preponderante nas respostas inflamatórias e de virulência. No entanto, estudos realizados nos últimos anos demonstram que a COX-2 está constitutivamente expressa no rim, onde a diferenciação da expressão e localização das duas isoformas sugere que elas possam ter diferentes funções³.

No que se refere aos efeitos gastrintestinais, estudos como o *Celecoxib Long-Term Safety Study* (CLASS), 2000, e o *Vioxx Gastrintestinal Outcomes Research Study* (VIGOR), 2000, demonstraram que esses fármacos são mais seguros que os não seletivos, o que representou um avanço, considerando os altos índices de mortes por perfuração gástrica atribuído ao uso de AINE inibidores não seletivos da COX⁴.

No entanto, a idéia inicial de que os AINE inibidores seletivos da COX-2 não apresentariam efeitos lesivos para o tecido renal vem sendo questionada. Estudos clínicos têm mostrado que o papel funcional intra-renal da COX-2 está predominantemente associado à manutenção da homeostase hidroeletrólítica, enquanto a COX-1 parece estar mais correlacionada à manutenção da função de filtração glomerular³.

A expressão constitutiva da COX-2 em tecidos renais levanta a possibilidade de que seus inibidores específicos, como rofecoxib e celecoxib, possam causar os mesmos efeitos adversos renais que os AINE não seletivos¹. Contudo, os efeitos hemodinâmicos renais, os quais podem ser mediados pela COX-1, talvez constituam uma exceção, pelo menos em adultos saudáveis sob condições fisiológicas⁵. O rim é o segundo órgão mais afetado por efeitos adversos durante tratamento com AINE². Embora a incidência de toxicidade renal com AINE seja pequena, com o aumento do seu uso, poderá se tornar um problema comum. A nefrotoxicidade com AINE inclui falência renal aguda, relatada como mudança na hemodinâmica dos rins, nefrite tubulointersticial, lesão glomerular, redução na excreção de sódio e água, hipercalemia e hipertensão⁴. Além disso, alterações deletérias na função renal podem ocorrer com o uso prolongado de AINE e, quando outras patologias estão

associadas aos processos inflamatórios, com o uso concomitante de outros fármacos, especialmente em idosos¹.

Através de uma revisão da literatura, este artigo se propõe a avaliar, tanto a ocorrência de danos à função renal relacionada ao uso de AINE inibidores seletivos da COX-2 de gerações mais recentes, com ênfase para celecoxib e rofecoxib, em indivíduos que não apresentavam comprometimento renal antes do tratamento, como o agravamento desta condição em portadores de doença renal prévia.

MÉTODOS

A composição da amostra a ser analisada se deu através de busca computadorizada de publicações sobre o assunto no período de 1999 a 2004, via Internet, no *Comprehensive Medline (Medical Literature and Retrieval System on Line)* e utilizando as seguintes palavras-chave e o cruzamento entre elas: *cyclooxygenase-2, selective COX-2 inhibitors, nephrotoxicity, renal failure, renal dysfunction, renal safety, kidney disease, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib e lumiracoxib*.

O critério adotado na seleção dos artigos considerou aqueles provenientes de revisões, estudos clínicos controlados e randomizados, trabalhos de metanálise, além de estudos de casos relevantes.

RESULTADOS

No banco de dados *Medline* encontraram-se 111 artigos e destes foram obtidos 25. Outros 5 artigos, de período anterior ao proposto na busca, foram utilizados para verificar antecedentes históricos, que justifiquem o desenvolvimento do grupo dos coxibs.

Seguindo a ordem cronológica das publicações, analisaram-se os pontos mais relevantes de cada uma delas, e seus conteúdos foram informados, na medida do possível, de maneira clara e procurando divulgar a opinião do autor ou autores e suas considerações sobre o assunto estudado.

Assim, esta revisão foi estruturada em três partes. Na primeira foi enfocada a COX e a função renal; na segunda parte, os coxibs (celecoxib e rofecoxib) e a lesão renal, subdividindo-se esta parte em considerações sobre os usuários sem comprometimento renal prévio e considerações sobre aqueles já portadores de lesão renal. Finalmente foram abordados outros AINE inibidores seletivos da COX-2, desenvolvidos recentemente.

COX e função renal

No início dos anos 90, investigadores usando técnicas de biologia celular e molecular, descobriram a existência de duas isoformas da ciclooxigenase (COX), também chamada PG/H sintase, denominadas COX-1 e COX-2. Ambas têm seu código genético homólogo em cerca de 60% da seqüência de aminoácidos¹. Elas diferem em seus modelos de expressão celular e responsividade a estímulos, uma vez que tanto a COX-1 como a COX-2 podem ser induzidas em certas situações mas, em geral, a COX-1 é expressa constitutivamente, enquanto que a COX-2 é induzida¹.

O gene da COX-1 tem características estruturais de gene que mantém as funções fisiológicas e está principalmente expresso de maneira constitutiva, embora sua expressão possa ser regulada sob certas condições. A COX-1 está relativamente distribuída na maioria dos tecidos em todo o corpo. É a única isoforma presente nas plaquetas sendo ainda responsável pela produção de prostaglandinas que mantêm a integridade da mucosa gástrica⁶. No rim está expressa, também constitutivamente, no endotélio vascular das arteríolas aferente e eferente, nos glomérulos e nas porções medular e cortical dos ductos coletores⁷.

O gene da COX-2 se assemelha a outros genes induzíveis e sua expressão é altamente estimulada em resposta a fatores de crescimento e citocinas, embora o mRNA e a proteína existam transitoriamente⁶. No trato gastrointestinal, a COX-2 é indetectável ou encontra-se em baixas concentrações. Contrariamente, é detectável nos leucócitos, nos sinoviócitos

e no sistema nervoso central, respondendo pela ocorrência de inflamação, dor e febre, respectivamente. Sob condições basais, COX-2 é expressa no cérebro e no córtex renal, expressão que é aumentada durante a inflamação e a transformação celular⁶.

Os estudos desenvolvidos ao longo de vários anos indicam que a COX-2 é constitutivamente expressa em tecidos renais de animais e humanos e, embora se encontre menos abundante que a COX-1, se situa em regiões particularmente importantes para a função renal. Além disso, sua expressão no rim pode ser aumentada em um número de situações experimentais e clínicas⁹. Entre as espécies, existem similaridades, bem como significativas diferenças, no que se refere aos sítios renais produtores de COX-2^{7,8}.

Através de um estudo conduzido por Nantel et al.⁷, a expressão da COX-2 foi confirmada em podócitos e células do músculo liso das arteríolas, em rins sadios de humanos adultos. Esse mesmo estudo detectou, pela primeira vez, a presença da COX-2 na mácula densa, estrutura cujas funções integram o sistema renina-angiotensina e o controle dos níveis de íons sódio e potássio na luz do túbulo distal, contribuindo portanto para a manutenção do volume plasmático e da pressão sanguínea. A presença da COX-2 ficava mais evidente com o aumento da idade, estando ausente nas quatro primeiras décadas de vida.

As PG derivadas da COX-2, predominantes na atividade fisiológica renal, são a PGE₂ e a PGI₂. A PGE₂, tida como a mais abundante nos túbulos renais, regula o transporte de sódio e cloro na alça de Henle e interfere também no transporte de água e no fluxo sanguíneo da medula renal. Por outro lado, a PGI₂ é mais abundante no córtex renal, onde regula o tônus vascular renal, a taxa de filtração glomerular e a secreção de renina². Entretanto, o papel da isoforma COX-2 na hemodinâmica renal ocorre apenas nas situações específicas com expressiva participação das prostaglandinas, como por exemplo, entrada de sódio diminuída, depleção de volume, estenose da artéria renal, nefrite por

lúpus, ablação renal parcial, terapia com inibidores do sistema renina-angiotensina, cirrose e insuficiência cardíaca⁹.

Dadas estas informações, percebe-se que a COX-2 e a COX-1 assumem papel importante para a função renal, e que a inibição seletiva proposta pelos coxibs não está isenta de gerar comprometimentos dessa função, especialmente nas condições acima citadas.

Coxibs e lesão renal

O tratamento com AINE raramente leva ao desenvolvimento de falência renal aguda, uma vez que o efeito vasoconstritor é reversível. Contudo, se o referido efeito for prolongado e severo, pode desenvolver necrose tubular aguda; esta, todavia pode ser revertida com a descontinuação do uso do fármaco¹. A ocorrência de efeitos adversos renais com AINE freqüentemente é exacerbada pela presença de fatores de risco como idade, doença cardíaca, hipertensão, diabetes, uso concomitante de diuréticos, ou abuso de analgésicos. Como consequência, há diminuição do fluxo renal, ocorrem distúrbios eletrolíticos e mudanças histopatológicas que refletem a perda da ação compensatória das prostaglandinas⁸. Existe uma série de razões pelas quais os pacientes idosos são mais suscetíveis à nefrotoxicidade por AINE. Eles geralmente têm baixos níveis de albumina, resultando no aumento dos níveis de droga livre. Pacientes idosos apresentam reduzido nível de água corporal, proporcionando maiores concentrações dos AINE, além de possuírem também o metabolismo hepático mais lento, o que pode levar a um aumento dos níveis séricos dos fármacos¹⁰.

A retenção de sódio ocorre em torno de 25% dos pacientes que fazem uso de AINE. A redução na excreção desse eletrólito e da água, leva a uma expansão do volume do fluido extracelular e à hipertensão. Este aumento da pressão arterial é mais pronunciado em pacientes já hipertensos do que naqueles normotensos. Indivíduos tratados com diuréticos ou β -bloqueadores são mais vulneráveis

do que aqueles que tomam bloqueadores de canal de cálcio, vasodilatadores diretos ou clonidina¹⁰.

Os agentes inibidores seletivos da COX-2, celecoxib e rofecoxib, oferecem um potencial para poupar a atividade homeostática da COX-1 nos rins, uma vez que, em doses terapêuticas, inibem apenas a COX-2¹¹. Estudos clínicos estão ajudando a quantificar riscos renais e cardiovasculares associados ao uso dos inibidores da COX-2 *versus* o dos AINE convencionais. Tais dados sugerem eventos adversos similares entre eles, conforme demonstrado a seguir, no relato das diferenças entre o acometimento de indivíduos saudáveis e o de pacientes com lesão renal pré-existente.

Pacientes sem lesão renal prévia

Foram selecionados 5 estudos realizados com o uso de coxibs em pacientes sem lesão renal.

Catella-Lawson et al.¹² realizaram um estudo randomizado, com 36 adultos idosos saudáveis submetidos a uma dieta sem restrição de sal (200mEq de sódio por dia), utilizando rofecoxib (50mg/dia), indometacina (50mg 3 vezes/dia), ou placebo por 2 semanas. As seguintes alterações foram observadas: a taxa de filtração glomerular (TFG) diminuiu no grupo da indometacina e não se alterou no grupo do rofecoxib ou placebo; a excreção urinária de sódio diminuiu durante as primeiras 72 horas com rofecoxib e subsequente voltou ao normal; a excreção de sódio permaneceu levemente diminuída no grupo da indometacina. Não houve aumento de peso nem alteração da pressão arterial em nenhum grupo. Estes resultados sugerem que, nas condições do estudo, apesar das diferenças de efeitos das enzimas COX, não houve alterações clínicas significativas na função renal ou na pressão arterial.

Rossat et al.¹³ realizaram estudo com pacientes jovens saudáveis, submetidos a uma dieta com restrição de sal (50mEq ao dia), em que se compararam os efeitos dos inibidores seletivos da COX-2 e dos AINE convencionais com placebo. Os resultados obtidos sugerem que nos indivíduos com depleção

de sal, as PG derivadas da COX-2 contribuem para a regulação da hemodinâmica renal e do balanço de água e sal. Entretanto, observou-se que, durante pequenos períodos, estas mudanças na hemodinâmica renal (diminuição da TFG e aumento na excreção de sódio e potássio) não afetam a pressão arterial nem o ganho de peso.

Segundo esses autores, os estudos sugerem que pode haver diferenças sutis entre os AINE tradicionais e aqueles que inibem seletivamente a COX-2, quando administrados a indivíduos com dieta sem restrição de sal^{15,12,14}, e que, por outro lado, não existem diferenças entre essas duas classes, quando administradas a indivíduos saudáveis sob dieta restrita de sal¹³.

Whelton et al.⁵ compararam os efeitos do celecoxib e naproxeno na função renal de 29 indivíduos idosos e saudáveis. Foi um estudo randomizado em que os pacientes receberam celecoxib (200mg 2 vezes/dia por 5 dias; seguido por 400mg 2 vezes/dia por 5 dias), ou naproxeno (500mg 3 vezes/dia por 10 dias). Depois de um intervalo de 7 dias, sem utilização de nenhum dos fármacos, houve a troca da medicação nos grupos. No sexto dia, somente o grupo tratado com naproxeno apresentou diminuição significativa da TFG. Uma diminuição transitória da excreção de sódio foi observada em ambos os grupos. Portanto, os investigadores concluíram que em indivíduos idosos saudáveis, os inibidores da COX-2 podem poupar a hemodinâmica renal mais do que os AINE tradicionais, enquanto que os efeitos tubulares no balanço de sódio são similares em ambos os grupos.

Dilger et al.¹⁴ conduziram um estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado, com celecoxib e diclofenaco, em 24 voluntários normotensos (menos que 140/90mmHg), sendo 12 jovens (6 mulheres e 6 homens com idade de 32 anos em média) e 12 idosos (3 mulheres e 9 homens com média de 68 anos de idade). Celecoxib e diclofenaco foram administrados em dosagens similares para as atividades analgésica e antiinflamatória, com o objetivo de comparar os efeitos sobre a pressão sanguínea e a função renal, *versus* atividade sistêmica

de prostanóide. Os resultados demonstraram que, em indivíduos jovens e idosos normotensos, o uso do celecoxib em doses terapêuticas, por um curto período, na inibição específica sobre a COX-2, tem efeitos sobre o perfil da pressão sanguínea de 24 horas e sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona; efeitos que, entretanto, não diferem daqueles obtidos com a inibição inespecífica da COX pelo diclofenaco, nas mesmas condições de uso.

Schwartz et al.¹⁵ em estudo randomizado, duplo cego, placebo-controlado, durante 28 dias compararam os efeitos de rofecoxib (25mg/dia), celecoxib (200mg 2 vezes/dia) e naproxeno (500mg 2 vezes/dia) sobre a função renal, em 67 idosos saudáveis, submetidos à dieta de 200mEq de sódio ao dia. A excreção urinária de sódio, durante as primeiras 72 horas de tratamento, caiu significativamente e de maneira similar nos três grupos. Houve considerável aumento da pressão sanguínea sistólica, em graus semelhantes nesses mesmos grupos, após 14 dias de tratamento. A pressão sanguínea diastólica teve mudanças pequenas, e não houve alterações significativas na excreção de potássio urinário, no *clearance* de creatinina e no peso corporal. Esses autores concluíram que, em doses terapêuticas equivalentes, e nas condições do estudo, rofecoxib, celecoxib e naproxeno produzem efeitos similares sobre importantes parâmetros da função renal.

Pacientes portadores de lesão renal

Foram selecionados 8 artigos referentes a estudos realizados com o uso de coxibs em pacientes suscetíveis a desenvolver lesão renal.

Swan et al.¹⁶ realizaram um estudo *randomizado*, duplo-cego, com 75 pacientes idosos, com leve comprometimento renal (*clearance* de creatinina entre 30 e 80mL/min) divididos em 2 grupos, ambos sob dieta restrita de sal (30mEq de sódio ao dia). Para um grupo de 15 pacientes, foram administrados em dose única, rofecoxib 250mg (cerca de 5 a 20 vezes a dose usual recomendada), indometacina 75mg ou placebo. Em outro grupo, 60 pacientes

receberam durante 6 dias, rofecoxib 12.5mg/dia, rofecoxib 25mg/dia, indometacina 50mg 3 vezes/dia, ou placebo. Os resultados foram semelhantes nos 2 grupos (doses únicas e múltiplas doses), com declínio estatisticamente significativo na excreção urinária de sódio e potássio, e na TFG, dos indivíduos que receberam fármacos. No grupo que recebeu doses únicas, a diminuição na TFG foi mais acentuada que no grupo em tratamento com múltiplas doses.

Perazella & Eras¹⁷ sugerem que os AINE que inibem seletivamente a COX-2 podem causar falência renal aguda reversível e sobrecarga de volume, quando administrados a pacientes com insuficiência renal crônica estável, e reportaram três casos em que isso ocorreu. Os pacientes eram idosos, com hipertrofia ventricular esquerda, diabetes ou hipertensão tratada com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Dois desses casos ocorreram com celecoxib e o terceiro com rofecoxib, utilizados por períodos de 13 a 16 dias. Eles concluíram que o tempo de tratamento com esses fármacos pode aumentar o risco de desenvolvimento de insuficiência renal aguda e que, portanto, devem ser evitados, ou pelo menos, usados cautelosamente por curtos períodos de tempo, inclusive com monitoramento, em pacientes com insuficiência renal crônica.

Whelton et al.¹⁸, em estudos clínicos controlados nos Estados Unidos, realizados durante 12 semanas, reuniram mais de 5 mil pacientes portadores de osteoartrite. Os indivíduos foram randomizados e tratados com celecoxib 100 e 200mg 2 vezes/dia. Observou-se a incidência de edema periférico, em conseqüência da retenção de sódio, em 2,1% dos indivíduos, hipertensão em 0,8%, e agravamento de hipertensão pré-existente em 0,6% dos pacientes. Embora nesses estudos o uso de celecoxib não tenha sido associado a alterações extremas nos resultados clínicos laboratoriais relativos à função renal, pacientes tratados com celecoxib, em geral, mostraram mudanças no nível de sódio e potássio séricos, quando comparados ao grupo placebo¹⁸.

Whelton et al.¹⁹ analisaram os efeitos de rofecoxib (25mg/dia) e celecoxib (200mg/dia) sobre

a pressão sangüínea, em 810 pacientes idosos com hipertensão controlada por medicamentos, em estudo randomizado controlado. Ambos inibidores da COX-2 elevaram a pressão sangüínea. Após 6 semanas de terapia, rofecoxib havia causado piora no quadro hipertensivo em 9,5% dos pacientes e o celecoxib em 6,0%.

Brater et al.¹ realizaram uma revisão do espectro dos efeitos renais decorrentes do uso de AINEs não seletivos em várias situações clínicas e também do papel desempenhado pelas diferentes isoenzimas da COX na regulação da hemodinâmica renal e no balanço hidroeletrólítico, bem como os efeitos dos AINE inibidores seletivos da COX-2 nos tecidos renais. Esses pesquisadores reportam-se a estudos recentes, que confirmam a expressão constitutiva da COX-2 nos tecidos renais de todas as espécies estudadas, demonstrando que esta isoforma está intimamente envolvida no processo de homeostase renal prostaglandina-dependente. Tal constatação sugere aos autores que os inibidores seletivos da COX-2, como o rofecoxib e celecoxib podem produzir alterações na função renal e causar efeitos adversos renais similares àqueles provocados pelos AINE não seletivos. Outra conclusão a que chegaram foi que ambos os inibidores seletivos da COX-2 produzem mudanças qualitativas na excreção de prostaglandinas urinárias, na taxa de filtração glomerular, na retenção de sódio e no desenvolvimento de edema periférico: mudanças similares, porém não piores que aquelas causadas pelos AINE não seletivos. Observaram ainda, que os eventos adversos renais são mais evidentes em pacientes com redução no volume circulatório. Esses autores concluem que, com base no conhecimento atual sobre esses fármacos, tanto o rofecoxib quanto o celecoxib não oferecem terapêuticas seguras quanto aos efeitos adversos renais, quando comparados aos AINE não seletivos. Afirmam que muitos ensaios clínicos serão necessários para avaliar a ocorrência de eventos raros como síndrome nefrótica, nefrite intersticial e necrose papilar com o uso dos novos inibidores seletivos da COX-2.

Perazella & Tray²⁰ relatam casos de cinco pacientes idosos que apresentavam disfunção renal e distúrbios eletrolíticos relacionados ao uso de AINE inibidores seletivos da COX-2. Esses pacientes eram portadores de alguns fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal, tais como insuficiência renal crônica, doença cardíaca, diabetes, hipertensão, doença vascular, hipovolemia e faziam uso de inibidores da ECA. Também houve alteração nos parâmetros que monitoram a ocorrência de insuficiência renal, como a excreção de solutos (sódio, potássio, hidrogênio e água) e a acidose metabólica. Desses pacientes, três tomaram celecoxib (200mg/dia), dois usaram rofecoxib (25 ou 50mg/dia). O tempo para desenvolvimento da disfunção renal variou de seis a vinte e um dias. A descontinuidade do tratamento resultou em recuperação da função renal, apesar de, para tal, três pacientes terem necessitado de hemodiálise. Portanto, a presença de indicadores de disfunção renal em virtude do uso de AINE inibidores seletivos da COX-2, deve ser avaliada em pacientes de alto risco e, se necessário, deve-se evitar o uso de AINE.

Galli & Panzetta⁴ procuraram, através de um estudo de revisão da literatura, dar resposta ao questionamento sobre a diferença entre os efeitos renais causados pelos AINE inibidores seletivos da COX-2 e aqueles causados pelos AINE não seletivos. Eles reafirmam que a segurança no uso desses fármacos, quanto aos efeitos adversos, tem sido alvo de muitos estudos que apontam redução desses efeitos no trato gastrointestinal de indivíduos suscetíveis. Contudo, resultados otimistas semelhantes não ocorrem no rim, uma vez que, em pacientes de risco, tem sido relatada deterioração da função renal. Os inibidores seletivos da COX-2, bem como os AINE não seletivos, reduzem a excreção de sódio e podem causar insuficiência renal aguda nos pacientes em que a manutenção da perfusão renal adequada é dependente de prostaglandina. Portanto, tais fármacos devem ser evitados ou usados com cautela em pacientes com insuficiência renal crônica, doenças cardíacas severas, ou insuficiência hepática.

Gambaro & Perazella⁹ também avaliaram os efeitos adversos dos agentes antiinflamatórios

inibidores seletivos e não seletivos da COX através de um processo de revisão de literatura e concluíram que ambos os grupos apresentam nefrotoxicidade equivalente. Assim, os pacientes considerados de alto risco para os eventos adversos renais, quando tratados com coxibs, deverão ser monitorados quanto à hipertensão, edema, hipercalemia e insuficiência renal. Os autores alertam ainda para o fato de que, como os coxibs apresentam melhor tolerância gástrica que os inibidores não seletivos da COX, os pacientes podem tender a consumir doses maiores que as prescritas, e a prorrogar o tempo de tratamento, aumentando assim o risco de toxicidade renal. Como os efeitos hipertensivos e renais dos inibidores não seletivos são dependentes das doses consumidas, os pacientes deverão ser alertados para seguir rigorosamente o programa prescrito.

Outros AINE inibidores seletivos da COX-2

Recentemente foram desenvolvidos outros AINE inibidores seletivos da COX-2, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib e lumiracoxib, que diferem entre si e dos anteriores, no grau de seletividade à COX-2 e em alguns aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Vários ensaios clínicos vêm sendo desenvolvidos para o estudo desses coxibs. Um trabalho de revisão desenvolvido por Stichtenoth & Frölich²¹ apontou que esses inibidores de segunda geração apresentam uma maior seletividade para COX-2, quando comparados aos de primeira geração, com exceção do rofecoxib, que tem o mesmo perfil do valdecoxib. Essa maior seletividade lhes confere maior eficácia analgésica e antiinflamatória, uma vez que a isoenzima COX-2 é apontada como responsável pela dor e inflamação. Com referência aos efeitos colaterais renais, um estudo com valdecoxib apresenta resultados semelhantes aos resultados obtidos com rofecoxib e, portanto, confirma que aquele fármaco não oferece vantagens em relação à hemodinâmica renal e ainda mostra um maior risco, dose-dependente, de retenção de sódio e de água.

Estudo realizado com 1 217 pacientes randomizados para valdecoxib 20mg, valdecoxib 40mg ou naproxeno 500mg, apontou, respectivamente a esses esquemas posológicos, proporções de 9%, 12% e 6% de pacientes em tratamento por mais de seis meses, que apresentaram eventos renais. Tais dados foram considerados insuficientes para avaliar as implicações renais ocorridas. Assim, os resultados serviram de alerta para que se use valdecoxib com precaução em pacientes com doenças renais, ou naqueles com outras enfermidades associadas, submetidos a terapias que possam causar problemas renais, retenção de fluidos, hipertensão ou insuficiência cardíaca²².

Um estudo clínico de fase III, realizado por Curtis et al.²³, envolvendo 4 470 pacientes, comparou os efeitos renais ocorridos com o uso prolongado de etoricoxib nas concentrações de 60, 90 e 120mg/dia, com outros AINE como o naproxeno (1000mg/dia) e ibuprofeno (2400mg/dia). Esses autores concluíram que os riscos de problemas renais, isto é, hipertensão, edema de membros inferiores, elevação da taxa de creatinina no soro e insuficiência cardíaca congestiva, foram baixos e semelhantes àqueles encontrados com o uso de naproxeno e ibuprofeno nas doses estudadas.

O ensaio clínico denominado TARGET (*Therapeutic COX 189 Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial*) foi desenhado para avaliar a segurança gastrointestinal e cardiovascular do lumiracoxib comparado com naproxeno e ibuprofeno. Tal estudo envolveu 18 325 pacientes com 50 anos ou mais, todos portadores de osteoartrite. Foram empregados os tratamentos com lumiracoxib 400mg uma vez ao dia; naproxeno 500mg em duas tomadas diárias e ibuprofeno 800mg três vezes ao dia. Os resultados obtidos mostraram uma redução de 3 a 4 vezes no nível de complicações gástricas com o uso do lumiracoxib, não havendo aumento na ocorrência de eventos cardiovasculares, quando comparado com os AINE tradicionais envolvidos no estudo, o que sugere ser esse coxib apropriado para o tratamento de pacientes com osteoartrite²⁴.

O parecoxib é pró-droga inativa solúvel do valdecoxib e sua eficácia e segurança têm sido avaliadas para o alívio da dor aguda pós-operatória, em comparação com morfina e cetoralac, parenteralmente. As doses de 20 e 40mg de parecoxib foram mais efetivas que o placebo e tão efetivas quanto a dose de cetoralac e morfina nos diferentes ensaios realizados. Quanto aos efeitos adversos apresentados, como náuseas, vômito e vertigem, não foram atribuídos ao parecoxib²⁵.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os AINE inibidores seletivos da COX-2, rofecoxib e celecoxib, são fármacos que apresentam reações adversas renais em níveis diferentes, dependendo dos pacientes considerados, isto é, aqueles indivíduos sem problemas renais prévios e aqueles que apresentam algum tipo de comprometimento renal ou fatores de risco para o seu desenvolvimento, tais como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, doença vascular, hipovolemia, ou terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Quanto à segurança renal, a comparação entre o grupo dos AINE seletivos e o dos não seletivos para as isoformas da COX, demonstrou que os seletivos afetam menos os indivíduos sem comprometimento da função renal, e afetam de modo semelhante os pacientes com problemas renais prévios e que, nestes, o agravamento do quadro é diretamente proporcional ao tempo de terapia.

Os indivíduos sem problemas renais prévios podem desenvolver quadros de insuficiência renal aguda na vigência de tratamentos prolongados com inibidores seletivos da COX-2, o que nos remete ao conhecimento de que a COX-2 participa da homeostase renal. Assim, os seus inibidores seletivos podem causar efeitos adversos semelhantes aos não seletivos, uma vez que estes também inibem COX-2, e portanto, não oferecem condições terapêuticas seguras. Indivíduos que previamente apresentam comprometimento renal, podem ter essa

condição agravada pelo uso de AINE, sejam inibidores seletivos ou não, podendo desenvolver falência renal e nefrite túbulointersticial agudas.

Em pacientes em que a manutenção adequada da perfusão renal é prostaglandina-dependente, os coxibs, assim como os AINE convencionais, reduzem a excreção de sódio e também podem causar falência renal aguda. Desta forma, a avaliação das funções renal e cardiovascular através do monitoramento dos seus indicadores, torna-se indispensável, especialmente em pacientes de risco, ou seja, em idosos e em portadores de insuficiência renal crônica, de insuficiência hepática ou de doenças cardiovasculares, quando em tratamento com AINE inibidores seletivos ou não.

Os AINE inibidores seletivos da COX-2 apresentam redução nos efeitos adversos gastrintestinais, porém não nos efeitos adversos renais. Desta forma, a tolerância gástrica pode induzir ao uso de doses superiores à recomendada e prolongamento do tempo de tratamento, o que pode gerar graves conseqüências, especialmente à função renal. Embora a nefrotoxicidade dos AINE seja considerada baixa, deve-se levar em conta que o número de indivíduos expostos é grande e que as conseqüências advindas são de significativo impacto econômico e social.

O uso dos coxibs, inclusive os de última geração, deve ser criterioso, levando-se em conta a presença de fatores de risco, e o acompanhamento por parte dos prescritores deve ser sistemático, tanto no seguimento do paciente, avaliando os indicadores de disfunção renal, quanto na busca contínua de atualização do conhecimento.

Ocorreu em outubro de 2004 a suspensão cautelar de comercialização e uso de medicamentos contendo rofecoxib, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Resolução - RE nº 1.576, em conseqüência da retirada voluntária do VIOXX® (rofecoxib) do mercado mundial. Tal fato reforça a importância de um sistema de farmacovigilância eficaz. No referido caso, a empresa se baseou em novos dados obtidos de um estudo clínico

prospectivo, randomizado e controlado com placebo, o teste *Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX®* (APPROVe), que mostrou um risco aumentado de eventos cardiovasculares, a partir de dezoito meses de tratamento, em pacientes que recebiam VIOXX®, quando comparados com os que recebiam placebo.

Tal ocorrência alertou academias de ciências e autoridades sanitárias em vários países para os demais coxibs. Para a *Food and Drug Administration* (FDA), o resultado dos estudos clínicos sobre celecoxib e valdecoxib, no que se refere à segurança, principalmente cardiovascular, passaram a ser acompanhados em caráter de alerta.

Os estudos desenvolvidos com os coxibs de última geração têm mostrado que estes não estão isentos de agravar problemas pré-existentes e de provocar danos renais aos seus usuários, em especial àqueles que apresentam algum fator de risco para o desenvolvimento de tais problemas.

REFERÊNCIAS

1. Brater DC, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ. Renal effects of cox-2-selective inhibitors. *Am J Nephrol.* 2001; 21(1):1-15.
2. Schmidt H, Woodcock BG, Geisslinger G. Benefit-risk assessment of rofecoxib in the treatment of osteoarthritis. *Drug Safety.* 2004; 27(3):185-96.
3. Whelton A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med.* 2001; 110(3A):33S-42S.
4. Galli G, Panzetta G. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? *J Nephrol.* 2002; 15(5):480-8.
5. Whelton A, Schuman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med.* 2000; 160(10):1465-70.
6. Demaria AN. NSAIDs, coxibs, and cardio-renal physiology: mechanism-based evaluation [cited 2004 May 5]. Available from: <http://www.medscape.com/viewprogram/1000-pnt>
7. Nantel F, Meadows E, Denis D, Connolly B, Metters KM, Gaiad A. Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. *FEBS Lett.* 1999; 457(3):475-7.
8. Khan KN, Venturini CM, Bunch RT, Brassard JA, Koki AT, Morris DL, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: Implications in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related nephropathy. *Toxicol Pathol.* 1998; 26(5):612-20.
9. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med.* 2003; 253(6):643-52.
10. Galli G, Panzetta G. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? *J Nephrol.* 2002; 15(5):480-8.
11. Komers R, Anderson S, Epstein M. Renal and cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(6):1145-57.
12. 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 Exptl Ther.* 1999; 289(2):735-41.
13. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 66(1):76-84.
14. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, Seyberth HW, Schweer H, Klotz U. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(9):985-94.
15. Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP, Kalyani RN, Lasseter KC, Holmes GB, et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72(1):50-61.
16. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133(1):1-9.
17. Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(5): 937-40.
18. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther.* 2000; 7(3): 159-75. Erratum in: *Am J Ther.* 2000; 7(5):341.
19. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM, et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardio-renal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther.* 2001; 8:85-95. Erratum in: *Am J Ther.* 2001; 8(3):220.

20. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2001; 111(1):64-67.
21. Stichtenoth DO, Frölich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs.* 2003; 63(1):33-45.
22. Chavez ML, DeKorte CJ. Valdecoxib: a review. *Clin Ther.* 2003; 25(3):817-51.
23. Curtis SP, Ng J, Yu Q, Shingo S, Bergman G, McCormick CL, et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2004; 26(1): 70-83.
24. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised and controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9435):665-74.
25. Cheer SM, Goa KL. Parecoxib. *Drugs.* 2001; 61(8): 133-41.

Recebido em: 9/3/2005

Versão final reapresentada em: 22/7/2005

Aprovado em: 13/10/2005