

Tamyris Beluque

**EFEITOS DA INIBIÇÃO DA COX-2 NO SISTEMA
CARDIOVASCULAR DE CÃES**

Araçatuba

2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

EFEITOS DA INIBIÇÃO DA COX-2 NO SISTEMA CARDIOVASCULAR DE CÃES

Trabalho Científico, como parte do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Araçatuba, para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Aluna: Tamyris Beluque

Supervisora: Prof^a Dr^a Valéria Maria Savoya da Silva

Araçatuba

2014

ENCAMINHAMENTO

Encaminhamos o presente Trabalho Científico, como parte do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, para que o Conselho de Estágios Curriculares tome as providências cabíveis.

Tamyris Beluque

Prof^a Dr^a Valéria Maria Savoya da Silva

ARAÇATUBA

2014

SUMÁRIO

	página
RESUMO	v
1 INTRODUÇÃO	06
2 MATERIAL E MÉTODOS	08
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	09
4 CONCLUSÃO	17
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

EFEITOS DA INIBIÇÃO DA COX-2 NO SISTEMA CARDIOVASCULAR DE CÃES

Tamyris Beluque

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo, tanto na medicina humana, como na medicina veterinária. Atualmente os AINEs são classificados em não seletivos (convencionais ou clássicos), que são os mais antigos, e seletivos para COX-2 ou coxibes. Alguns estudos constataram uma possível relação entre os inibidores COX-2 seletivos e os efeitos adversos no sistema cardiovascular. Devido a isso, objetivou-se realizar um levantamento de pesquisas que comprovem os efeitos cardiovasculares ocasionados por essa classe farmacológica utilizando livros e artigos das bases de dados PubMed, Periódicos da Capes e SciELO que respondessem à pergunta: “a inibição da COX-2 acarreta efeitos adversos para o sistema cardiovascular?”. Do total de resultados encontrados, foram utilizados 16 artigos. Os trabalhos mostraram que o uso de inibidores da COX-2 alterou o perfil de coagulação para uma tendência trombótica, além de diminuir a resposta vasodilatadora gerada na resposta inflamatória. Diante dos resultados obtidos através desses estudos, conclui-se que a COX-2 desempenha papel fisiológico no sistema cardiovascular, facilitando a não formação de trombos nos vasos sanguíneos, e, portanto, que sua inibição favorece a coagulação. Assim, os fármacos que inibem a COX-2 devem ser prescritos com cautela, levando-se em consideração o perfil de coagulação do paciente.

PALAVRAS-CHAVES: anti-inflamatórios não esteroidais, trombose, coxibes

1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo, tanto na medicina humana, como na medicina veterinária (BATLOUNI, 2010; CASTIER et al., 2013). Têm sido amplamente utilizados para controle farmacológico da dor aguda e crônica, de intensidade leve a moderada, em pacientes humanos e animais (BERGH; BUDSBERG, 2005), bem como, para o alívio da febre e da inflamação em diversas enfermidades (KIM; GIORGI, 2013).

Embora o princípio terapêutico dos AINEs esteja frequentemente relacionado aos distúrbios do sistema musculoesquelético, o uso de AINEs de última geração tem se expandido para as áreas de oncologia, como no tratamento de pólipos, e neurologia, como na prevenção do Mal de Alzheimer (BERGH; BUDSBERG, 2005; ZARRAGA et al., 2007).

Os AINEs inibem a enzima ciclooxigenase (COX) em diversos órgãos. A COX é responsável pela conversão do ácido araquidônico, presente na maioria das células, em prostaglandinas e tromboxanos, importantes mediadores da inflamação (KIM; GIORGI, 2013).

Somente com a descoberta e a caracterização diferencial de duas isoformas de COXs (COX-1 e COX-2), em meados de 1990, foi possível compreender o mecanismo de ação, bem como, os efeitos colaterais dos AINEs.

As duas isoformas são quase idênticas em termos de estrutura, mas apresentam importantes diferenças funcionais e de localização intracelular. A COX-1 (constitutiva ou fisiológica) é continuamente biossintetizada em vários tipos celulares e os produtos gerados por sua ação durante o metabolismo do ácido araquidônico estão envolvidos nos processos de proteção que preservam a integridade da mucosa gástrica e na fisiologia renal e vascular. Já os derivados produzidos pela ação da COX-2 (indutível ou inflamatória), levam à formação de prostanóides envolvidos na inflamação, dor, febre. A COX-2 é expressa quando há um estímulo inflamatório, tendo sua produção induzida por citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento, isto lhe atribui funções tanto na inflamação quanto no crescimento celular (TASAKA, 2011).

Atualmente os AINEs são classificados em não seletivos (convencionais ou clássicos), que são os mais antigos também conhecidos como "tipo aspirina", e os seletivos para COX-2 ou coxibes (BATLOUNI, 2010).

Embora os AINEs convencionais causam sérios efeitos adversos, especialmente quando prescritos em tratamentos prolongados, eles ainda são os mais utilizados no mundo. O número de efeitos adversos ocasionados pelos AINEs relatados ao "Food and Drug Administration" (FDA) excede os relatos de qualquer outra classe farmacológica, com reações hepáticas, renais, gastrintestinais, hematológicas, do sistema nervoso e trato urinário reportados com maior frequência (HAMPSHIRE et al., 2004). A incidência dos efeitos adversos em animais ainda não está bem estabelecida (BERGH; BUDSBERG, 2005).

Boa parte dos efeitos adversos gerados pelos AINEs foi atribuída à inibição da enzima constitutiva COX-1. Levando isso em consideração, desde a última década, muitos medicamentos COX-2 seletivos têm sido desenvolvidos e introduzidos na clínica humana e veterinária (BERGH; BUDSBERG, 2005; TASAKA, 2011), objetivando evitar os efeitos adversos renais e gastrintestinais (TASAKA, 2011).

Nos últimos anos, tem sido questionada a segurança do uso dos AINEs na prática clínica, particularmente dos inibidores seletivos da COX-2 (BATLOUNI, 2010). Vários estudos indicam que a COX-2 não participa apenas de processos inflamatórios, mas também de eventos fisiológicos, tais como atividade sináptica, consolidação da memória, hiperemia funcional, reabsorção de sódio e água, ação fisiológica sobre o tecido ósseo e, além disso, evita a agregação plaquetária através da produção de prostaciclina.

Alguns estudos constataram uma possível relação entre os inibidores COX-2 seletivos e os efeitos adversos no sistema cardiovascular. Os coxibes, desenvolvidos para minimizar injúrias no trato gastrintestinal, são associados ao risco de trombose (BATLOUNI, 2010).

Estudos clínicos realizados em humanos indicam que os coxibes são responsáveis por diversos efeitos cardiovasculares, como aumento do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hipertensão arterial. O risco é ainda maior em pacientes com história pregressa de distúrbio cardiovascular ou alto risco de desenvolvimento (BATLOUNI, 2010).

Muitas pesquisas têm sido feitas a cerca dos inibidores preferenciais e seletivos da COX-2, principalmente na medicina humana, mas há poucas focadas nos efeitos provocados no sistema cardiovascular.

Em medicina veterinária, os recentes avanços tecnológicos nas áreas de diagnóstico e inovação de moléculas com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias têm possibilitado estabelecer protocolos terapêuticos mais adequados para o tratamento de doenças inflamatórias de diferentes origens, especialmente as que surgem com o avançar da idade, entre elas, osteoartrite, artrite reumatoide, distúrbios musculoesqueléticos e neoplasias, tais como as que ocorrem em seres humanos. Assim, a prescrição de AINEs tem crescido significativamente, especialmente os inibidores preferenciais e seletivos da COX-2, e devido à escassez de literatura científica a respeito dos efeitos colaterais dos coxibes na clínica de pequenos animais, muitos veterinários se valem dos conhecimentos da clínica humana para aplicar na medicina veterinária.

Devido a isso, objetivou-se realizar um levantamento de pesquisas científicas que comprovem os efeitos cardiovasculares ocasionados por essa classe farmacológica em uma revisão reunindo os principais dados.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática que objetivou reunir os efeitos adversos decorrentes da inibição da COX-2 sobre o sistema cardiovascular. O levantamento bibliográfico foi realizado consultando os livros da biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba e as bases de dados PubMed, Periódicos da Capes e SciELO. Utilizaram-se as combinações: coxibs AND cardiovascular AND dogs, coxibs AND adverse AND effects AND dogs, coxibs AND cardiovascular, inhibition AND COX-2 AND dogs e anti-inflamatórios não esteroidais. A escolha dos artigos foi feita de acordo com a pergunta: “a inibição da COX-2 acarreta efeitos adversos para o sistema cardiovascular?”. A partir dos resultados gerados, e levando a pergunta em consideração, foram selecionados 16 artigos pertinentes ao tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A descoberta e a caracterização diferencial da COX-1 e COX-2 no início dos anos 90 foi fundamental para responder o grande "quebra-cabeças" que existia há décadas a respeito dos efeitos colaterais dos AINEs, assim, ficou claro que as ulcerações, hemorragias, lesão renal e disfunções vasculares provocadas pelo uso dos AINEs convencionais eram decorrentes do bloqueio da atividade da COX-1, enquanto que a COX-2 estaria relacionada com a reação inflamatória e supostamente não teria envolvimento com os processos fisiológicos.

Consequentemente, começaram a surgir no mercado fármacos capazes de bloquear preferencialmente ou seletivamente a atividade enzimática das COX-2, sem afetar a produção fisiológica das prostaglandinas, especialmente aquela produzida no estômago (TASAKA, 2011). Esta nova classe de anti-inflamatórios foi batizada como AINEs COX-2 preferenciais e coxibes, respectivamente.

Assim, os profissionais da área da saúde humana acreditaram ter resolvido um importante problema na terapêutica da inflamação: tratar do processo inflamatório sem a ocorrência dos efeitos colaterais, comuns e inevitáveis causados pelo uso dos AINEs convencionais.

Então, com o intuito de minimizar os efeitos adversos gastrointestinais, os inibidores seletivos da COX-2 passaram a ser prescritos em larga escala, especialmente para pacientes humanos com doenças inflamatórias crônicas (por exemplo, artrite e osteoartrite). Entretanto, a elevada ocorrência de relatos de eventos cardiovasculares e tromboembólicos em pacientes humanos usuários crônicos desses fármacos (CHAHADE et al., 2008), colocou à prova a aparente segurança clínica dos coxibes em relação aos AINEs clássicos.

Em medicina veterinária, a incidência de efeitos adversos induzidos por AINEs ainda não é totalmente compreendida, e provavelmente é subestimada, porque cães e gatos podem ser mais sensíveis do que os seres humanos aos AINEs devido a alterações no metabolismo de drogas, absorção e recirculação entero-hepática. A presença de, pelo menos, duas isoformas da COX podem explicar a variabilidade na eficácia de AINEs e a toxicidade dentro e entre as espécies (BERGH; BUDSBERG, 2005).

Marini Filho (2011) afirma que ao iniciar a terapia com AINEs, o risco de hemorragia ou trombose deve ser considerado, de acordo com o modo de ação do fármaco. É importante destacar que a homeostase cardiovascular é regulada pelo equilíbrio entre as enzimas COX-1 e COX-2. A COX-1 regula a produção de tromboxanos (TXs) pelas plaquetas, que promove a ativação de outras plaquetas e também a agregação plaquetária. Já a COX-2 medeia a produção de prostaciclina (PGI₂) pelas células endoteliais, que inibe a agregação plaquetária e a formação de trombos.

Os AINEs COX-2 seletivos ou COX-2 preferenciais, diminuem a produção de PGI₂, rompendo o equilíbrio entre o TXA₂ e a PGI₂, gerando uma tendência pró-trombótica no sistema cardiovascular (FRESNO et al., 2008; BERGH; BUDSBERG, 2005). Então, sugere-se que os coxibes aumentam a ocorrência de eventos trombóticos pelo bloqueio da PGI₂ derivada do endotélio, enquanto os AINEs convencionais, por exemplo, a aspirina, são frequentemente utilizados na clínica cardiovascular devido às suas ações cardioprotetoras, a qual é resultante da inibição da COX-1, e conseqüentemente, da TXA₂, produzida pelas plaquetas (BERGH; BUDSBERG, 2005)

No estudo de Marini Filho (2011), foram analisadas as alterações hematológicas, hemostáticas e bioquímicas de 24 cães tratados por 10 dias com AINEs não seletivos (cetoprofeno e etodolaco) e AINEs inibidores preferenciais da COX-2 (nimesulida e meloxicam). Na avaliação do tempo de coagulação, o cetoprofeno e a nimesulida promoveram um aumento aos 5 e 10 dias de tratamento, respectivamente, enquanto o etodolaco diminuiu significativamente o tempo de protrombina (Tabela 1). O tempo de coagulação obtido com o uso do cetoprofeno manteve-se acima dos valores de referência (THRALL, 2007). O aumento no tempo de coagulação provocado pelo cetoprofeno pode ser explicado por sua inibição não preferencial da COX, inibindo a COX-1, o que promove redução na agregação plaquetária (FRESNO et al., 2005). Entretanto, a nimesulida também promoveu aumento no tempo de coagulação, contrariando a expectativa, já que por ser um inibidor preferencial da COX-2, deveria preservar a função plaquetária. O grupo tratado com etodolaco apresentou menor tempo de protrombina, apesar de ser um inibidor não seletivo das cicloxigenases. (MARINI FILHO, 2011). Neste estudo, o autor se contradisse quanto ao resultado do tempo de protrombina quando utilizou-

se o etodolaco porque ora afirma que houve aumento no tempo, ora diz que houve diminuição, portanto este dado não foi bem esclarecido.

Tabela 1. Tempo de coagulação e de protrombina após a administração oral de anti-inflamatórios não-esteroidais, a cada 24 horas, durante 10 dias

Fármaco	Tempo de coagulação	Tempo de protrombina
Cetoprofeno (2mg/kg)	Aumentou	Sem alterações
Etodolaco (15 mg/kg)	Sem alterações	Diminuiu
Meloxicam (0,1 mg/kg)	Sem alterações	Sem alterações
Nimesulida (5mg/kg)	Aumentou	Sem alterações

Apesar do risco já descrito de promoverem trombose, decorrente da inibição da COX-2, os inibidores preferenciais utilizados no estudo de Marini Filho (2011) não diminuíram o tempo de coagulação, nem alteraram significativamente os biomarcadores CKMB e CK, que detectam possíveis danos ao miocárdio.

A conclusão do estudo de Marini Filho (2011) foi que o cetoprofeno, a nimesulida e o etodolaco devem ser usados com cautela em pacientes que possuem disfunção no perfil de coagulação porque promovem prolongamento do mesmo, e o meloxicam foi o fármaco que apresentou maior segurança em todos os parâmetros avaliados.

Num outro estudo, Hong et al. (2007) compararam as ações de um AINE não seletivo (naproxeno), um AINE COX-1 seletivo (SC-560) e um AINE COX-2 preferencial (nimesulida) no fluxo sanguíneo da artéria coronária em resposta ao estímulo com acetilcolina (ACh) e ácido araquidônico (AA), em 14 cães da raça Beagle. O uso da ACh teve como objetivo deixar claro que as alterações promovidas pelos anti-inflamatórios no fluxo sanguíneo ocorrem exclusivamente através da inibição dos componentes da cascata da inflamação.

Os resultados (Tabela 2) mostraram que os três AINEs suprimiram a vasodilatação ocasionada pela administração de ácido araquidônico, o que configura o papel de ambas as COX no aumento de fluxo sanguíneo quando há resposta inflamatória sistêmica.

Tabela 2. Tempo de formação do trombo, formação de TXB-2 e agregação plaquetária após a administração intravenosa de anti-inflamatórios não-esteroidais

Fármaco	Tempo de formação do trombo	Formação de TXB-2	Agregação plaquetária
Naproxeno (3 mg/kg)	Aumentou	Supressão	Inibição
Nimesulida (5 mg/kg)	Diminuiu	Sem redução significativa	Sem alteração significativa
SC-560 (0,3mg/kg)	Aumentou	Supressão	Inibição

Adicionalmente, realizaram uma comparação entre estes três fármacos quanto à ação antitrombótica na ausência e presença de um estado inflamatório sistêmico simulado pela administração intravenosa de lipopolissacarídeo (LPS), dezessete horas antes da administração dos fármacos.

O LPS aumentou significativamente o tempo de oclusão trombótica da artéria carótida induzida por lesão da parede vascular (causada por um eletrodo intravascular) comparado ao controle. Isso ocorreu porque a indução de COX-2 e prostaciclina sintase (enzima responsável pela conversão de eicosanoides em prostaciclina no endotélio) foi mediada pelo LPS, culminando com o aumento da prostaciclina, que inibe a adesividade das plaquetas no local da injúria vascular. Esse resultado propõe o efeito antitrombótico do LPS (HONG et al., 2007), porém foi anulado pelo pré-tratamento com nimesulida, indicando que a inibição da COX-2 remove a proteção antitrombótica estimulada pelo LPS (RUMBAUT et al., 2006). Estes dados foram confirmados pelos resultados obtidos em relação ao tempo de oclusão trombótica: a nimesulida reduziu o tempo, enquanto o SC-560 e o naproxeno aumentaram o tempo de formação do trombo oclusivo, resultante da inibição da síntese de TXA2 pela COX-1 plaquetária (HONG et al., 2007). Esses achados diferem daqueles obtidos por Marini Filho (2011), pois em seus estudos a nimesulida aumentou o tempo de coagulação, resultado diferente do esperado, uma vez que a nimesulida é responsável por inibir a COX-2, e portanto, deveria diminuir o tempo de coagulação. Além disso, o etodolaco, inibidor não seletivo das COX, diminuiu o tempo de coagulação, ao contrário do naproxeno, também um inibidor não seletivo, utilizado no estudo de Hong e colaboradores (2007), que aumentou o tempo de formação do trombo. O resultado que se espera é o inibidor não seletivo aumentar o tempo de coagulação, ou formação do trombo, pois inibe

indiscriminadamente a COX-1, enzima tida como responsável por facilitar a agregação plaquetária e a formação de trombo.

A formação de TXB2 no sangue total coagulado também foi utilizada por Hong et al. (2007) para avaliar a inibição da COX-1, enquanto que a produção de PGE2 no sangue total heparinizado sensibilizado por LPS foi utilizada para avaliar a inibição da COX-2. O inibidor COX-1 seletivo, SC-560, e o AINE não seletivo, naproxeno, suprimiram a produção de TXB2, já a nimesulida, que é um inibidor preferencial da COX-2, não promoveu uma redução significativa do TXB2. Esses dados mostraram o envolvimento da COX-1 na síntese de tromboxanos e a inibição dos tromboxanos quando utilizam-se AINEs inibidores da COX-1. Mostraram também o papel da COX-2 na síntese prostaglandinas quando há inflamação e sua inibição quando se faz uso de COX-2 preferenciais.

O SC-560 e o naproxeno foram responsáveis pela inibição da agregação plaquetária em resposta ao ácido araquidônico, mas não tiveram efeito na agregação induzida pelo difosfato de adenosina (ADP) (HONG et al., 2007). O ADP é um agonista da coagulação que não depende da inflamação para agir (CLARK et al., 2013), o que demonstra a seletividade da ação destes compostos na cascata do ácido araquidônico (HONG et al., 2007). A nimesulida não provocou alteração significativa na agregação plaquetária induzida pelo AA. Num estudo que verificou a síntese de prostanoídes derivados da COX-1 e COX-2 pelas células do endotélio da veia umbilical humana, observou-se que o TXA2 é o produto predominante da ação da COX-1, ao passo que o aumento da COX-2 está associado ao maior aumento na síntese de prostaciclina e PGE2 do que de TXA2 (CAUGHEY et al., 2001).

A fase tardia da inflamação sistêmica induzida pelo LPS está provavelmente associada com a estimulação da síntese de COX-2 e prostaciclina, que desfavorece a adesão plaquetária ao local da injúria vascular, prolongando assim o tempo de desenvolvimento do trombo. A inibição da COX-2 e da síntese de prostaciclina favoreceria a formação de um trombo oclusivo, decorrente da agregação plaquetária, fato notado quando a nimesulida foi administrada aos animais 17 horas após receberem LPS, ou seja na fase tardia da endotoxemia (HONG et al., 2007). Hong et al. (2007) destacaram dois aspectos relevantes sobre o papel dos inibidores COX-2 seletivos em seu estudo de trombose no cão: os inibidores COX-2 seletivos favoreceram a formação de trombo devido à diminuição no tempo de formação do mesmo, e não suprimiram a reação plaquetária *ex vivo* ao ácido araquidônico. O

aumento significativo dos fármacos SC-560 e naproxeno no tempo de formação do trombo denota a relevância do TXA2 derivado da COX-1 na trombose (HONG et al., 2007).

Estes resultados também indicam que quando há inflamação, sistêmica ou vascular, um AINE COX-1 seletivo, tal como o SC-560, que inibe a COX-1 plaquetária, mas não a COX-2 induzível, teria ações antitrombóticas por não inibir a prostaciclina derivada da COX-2 (HONG et al., 2007).

A administração de RO, um antagonista do receptor da prostaciclina, diminuiu significativamente a resposta vasodilatadora da artéria coronária ao AA, denotando a importância da prostaciclina, derivada da COX-2 no aumento do fluxo sanguíneo durante uma resposta inflamatória (HONG et al., 2007).

Hennan et al. (2001) avaliaram os efeitos da inibição seletiva da COX-2 nas respostas vasculares e na trombose nas artérias coronárias em 65 cães, utilizando o celecoxibe, um AINE inibidor COX-2 seletivo ou coxibe, e a aspirina, um inibidor COX-1 seletivo (Tabela 3). O celecoxibe alterou os efeitos hemostáticos protetores ocasionados pela aspirina: diminuiu o tempo de formação do trombo, reverteu o aumento no tempo de sangramento ocasionado pela aspirina, e inibiu a resposta vasodilatadora da artéria coronária ao ácido araquidônico, sugerindo que a produção de prostaciclina pela COX-2 no endotélio vascular pode ter papel fisiológico importante nas artérias coronárias dos cães.

A administração de dose elevada de aspirina duas horas antes da injúria vascular (high-dose aspirin ou HDA - 4,6 mg/Kg, a cada 12 horas, via oral) não prolongou o tempo de oclusão trombótica, apesar de ter inibido a agregação plaquetária *ex vivo*. Na dose de 4,6 mg/Kg, a aspirina inibe a COX-1 plaquetária e a COX-2 endotelial, o que explica diminuição da resposta vasodilatadora ao ácido araquidônico. Assim, a falha da HDA em conferir proteção pode ser decorrente da inibição da COX-2 e supressão da síntese de prostaciclina no endotélio vascular (HENNAN et al., 2001).

Dose elevada de aspirina administrada dezessete horas antes da injúria vascular (HDA-ER ou high-dose aspirin with endothelial recovery, que quer dizer alta dose de aspirina seguida de tempo suficiente para o endotélio voltar a sintetizar COX-2) aumentou o tempo da oclusão trombótica em resposta à injúria endotelial e inibiu a agregação plaquetária *ex vivo* em resposta ao ácido araquidônico. Estes resultados indicam que a HDA-ER não interfere na síntese de prostaciclina pelo

endotélio, mas impede a formação de TXA2 pelas plaquetas e inibe a COX-1 plaquetária. A vasodilatação observada mesmo após a administração de HDA-ER mostra que a atividade da COX-2 endotelial é restabelecida após 17 horas e a vasodilatação é semelhante à observada no grupo controle. Esse resultado indica que o efeito da HDA-ER é similar ao efeito obtido com baixa dose de aspirina, que inibe a COX-1 plaquetária e preserva a COX-2 endotelial (HENNAN et al., 2001).

Tabela 3. Agregação plaquetária, tempo de formação do trombo, tempo de sangramento e vasodilatação coronariana após a administração oral de anti-inflamatórios não-esteroidais, a cada 12 horas

Fármaco	Agregação plaquetária	Tempo de sangramento	Tempo de formação do trombo	Vasodilatação coronariana
Celecoxibe (2mg/kg, após HDA)	Não houve inibição	Diminuição	Diminuição	Inibição
HDA (4,6 mg/kg)	Inibição	Aumento	Sem alterações	Diminuição
HDA-ER (4,6 mg/kg)	Inibição	Aumento	Aumento	Sem alterações

O autor (HENNAN et al., 2001) sugere que a prostaciclina derivada da COX-2 tenha papel intensificador na ação antitrombótica da aspirina, uma vez que em seu estudo, o celecoxibe anulou o aumento no tempo de oclusão trombótica provocado pela HDA-ER. Quando a inibição da COX-1 pela aspirina é aliada à ação da COX-2, o saldo é uma resposta antiplaquetária e antitrombótica. Na ausência da prostaciclina derivada da COX-2, a inibição da COX-1 pode não ser suficiente para conferir efeito antitrombótico à circulação, como foi observado com a administração de celecoxibe, que reverteu o aumento no tempo de formação do trombo, anteriormente conferido pela aspirina. Isso ocorre porque existem outros compostos responsáveis por ativar plaquetas, tais como serotonina, ADP e colágeno, que continuam ativos. Assim, a inibição da prostaciclina, independente da presença ou não de aspirina, altera o equilíbrio hemostático para um estado pró-trombótico, principalmente quando há injúria na parede vascular (HENNAN et al., 2001).

O celecoxibe sozinho não alterou o tempo de oclusão do trombo em cães hípidos, nem afetou a agregação plaquetária *ex vivo*, confirmando sua seletividade para COX-2, mas foi capaz de suprimir a vasodilatação decorrente da administração intravenosa de ácido araquidônico na artéria coronária. A vasodilatação em resposta

à ACh não foi alterada pela presença do celecoxibe (HENNAN et al., 2001), demonstrando que a ação do fármaco na resposta vasomotora é especificamente através da inibição da COX-2, e indicando mais uma vez o papel da COX-2 na vasodilatação, como observado no estudo de Hong et al. (2007).

Borges et al. (2012) observaram as alterações de biomarcadores cardíacos e no tempo de coagulação em 12 cães hípidos sem raça definida sob terapia prolongada (20 dias) com celecoxibe e compararam os resultados obtidos com um grupo controle (Tabela 4). A principal alteração das enzimas cardíacas foi o aumento da CKMB no vigésimo dia de tratamento em relação ao dia zero, porém permaneceu dentro dos parâmetros normais para cães, não apresentando importância clínica, já a CK não apresentou diferenças significativas entre os grupos ou momentos (BORGES et al., 2012), assim como no estudo de Marini Filho (2011).

Tabela 4. Tempo de coagulação e formação de CK-MB após a administração oral de celecoxibe e placebo, a cada 12 horas, durante 20 dias

Fármaco	Tempo de coagulação	CK-MB
Celecoxibe (5mg/Kg)	Diminuição	Aumento
Placebo	Sem alteração	Sem alteração

Também nos estudos de Borges et al. (2012), não houve diferença significativa no tempo de coagulação entre os grupos, nem entre os momentos analisados, entretanto, no décimo dia de tratamento observou-se que o grupo sob tratamento com celecoxibe apresentou tempo de coagulação menor que o grupo controle, e também em relação aos demais momentos, mantendo-se, porém, dentro dos valores de referência. Esse achado mostra que é preciso ter parcimônia ao prescrever esse fármaco a pacientes com tendência à coagulabilidade. Os resultados encontrados neste estudo na análise da coagulação são similares aos obtidos por Hennan et al. (2012), no qual o celecoxibe não inibiu a agregação plaquetária, nem afetou o tempo de sangramento da língua. Este estudo revelou que o celecoxibe é seguro quanto ao perfil cardíaco em terapia prolongada para cães (BORGES et al., 2012).

4 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos através desses estudos, conclui-se que a COX-2 desempenha de fato papel fisiológico no sistema cardiovascular, facilitando a não formação de trombos nos vasos sanguíneos, e, portanto, que sua inibição favorece a coagulação. No entanto, não se pode afirmar que a administração de fármacos que inibem preferencialmente ou seletivamente a COX-2 sempre proporciona efeitos deletérios para o sistema cardiovascular dos cães, uma vez que há ainda poucos dados a respeito das consequências da inibição da COX-2, principalmente na medicina veterinária. Não obstante, é de suma importância ressaltar que o médico veterinário deve ter cautela ao prescrever medicamentos que inibam a COX-2 em maior grau que a COX-1, especialmente para pacientes que já possuem perfil de coagulação favorável à formação de trombos.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATLOUNI, M. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.

BERGH, M.S.; BUDSBERG, S.C. The Coxib NSAIDs: Potential Clinical and Pharmacologic Importance in Veterinary Medicine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, p. 633–643, 2005.

BORGES, M. et al. Função renal, hepática e cardíaca de cães hípidos sob terapia prolongada com celecoxibe. **Ciência Rural**, v. 42, n. 10, 2012.

CAUGHEY, G.E. et al. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. **The Journal of Immunology**, v. 167, p. 2831–2838, 2001.

CASTIER, M.B. et al. O tratamento das doenças sistêmicas reumatológicas: uma análise crítica do uso dos AINHS, considerando o risco cardiovascular. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 12, Supl. 1, p. 74-80, 2013.

CHAHADE, W.H. et al. **Antiinflamatórios não hormonais**. Einstein, São Paulo, v. 6, Supl.1, p.166-174, 2008.

CLARK, M.A. et al. Fármacos que afetam o sangue. In: Clark et al. **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. cap. 20, p. 243-263.

FRESNO, L. et al. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, bucal mucosal bleeding time and haematological índices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v. 170, n. 1, p. 138-140, 2005.

FRESNO, M. et al. Prostanoids actions in cardiovascular physiopathology. **Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia**, Madrid, v. 74, n. 4, p. 1-23, 2008.

HAMPSHIRE V.A. et al. Adverse drug event reports at the United States Food And Drug Administration Center for Veterinary Medicine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 225, p. 533–536, 2004.

HENNAN, J.K. et al. Effects of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition on Vascular Responses and Thrombosis in Canine Coronary Arteries. **Circulation**, v. 104, n. 7, p. 820-825, 2001.

HONG, T. et al. Effects of cyclooxygenase inhibition on canine coronary artery blood flow and thrombosis. **The American Physiological Society**, v. 294, n.1, p. H145–H155, 2008.

KIM, T.; GIORGI, M. A brief overview of the coxib drugs in the veterinary field. **American Journal of Animal and Veterinary Sciences**, v. 8, n.2, p. 89-97, 2013.

MARINI FILHO, R. **Alterações hematológicas, hemostáticas e bioquímicas em cães tratados com anti-inflamatórios não esteroidais**. 2011. 66f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, São Paulo, 2011.

RUMBAUT R.E. et al. Endotoxin enhances microvascular thrombosis in mouse cremaster venules via a TLR-4-dependent, neutrophil-independent mechanism. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 290, n. 4, p. H1671–H1679, 2006.

TASAKA, A.C. Anti-inflamatórios Não Esteroidais. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia Veterinária**, 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2011. cap. 21, p. 245-259.

THRALL, M. A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007, 582p.

ZARRAGA, I.G.E. et al. 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, 2007.