

OS EFEITOS DOS INIBIDORES SELETIVOS DE COX-2 SOBRE O METABOLISMO DO TECIDO ÓSSEO REVISÃO DE LITERATURA

TANENO, Joyce Costa

Discente da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça-FAMED

PEREIRA, Daniela Mello

Docente da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça – FAMED

RESUMO

Tem sido demonstrado que os AINES inibidores seletivos de COX-2 podem interferir no processo de reparo ósseo. Os mecanismos pelos quais tais medicamentos prejudicam o reparo ósseo ainda precisam ser elucidados, mas há evidências de que a enzima COX-2 regula o processo de osteogênese. O presente trabalho tem como objetivo discutir a influência dos AINES inibidores seletivos de COX-2 sobre o metabolismo do tecido ósseo, por meio de uma revisão de literatura.

Palavras Chave: antiinflamatórios não esteroidais, Cicloxigenase-2, osseointegração, reparo ósseo.

Tema Central: Medicina Veterinária.

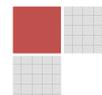
ABSTRACT

It has been demonstrated that the selective inhibiting AINES of COX-2 can intervene with the process of bone repair. The mechanisms for which such medicines still harm the bone repair need to be elucidated, but it has evidences of that enzyme COX-2 regulates the process of osteogenesis. The present work has as objective to argue the influence of the selective inhibiting AINES of COX-2 on the metabolism of the bone fabric, by means of a literature revision.

Key-Words: Nonsteroidal Anti-inflammatory, Cyclooxygenase-2, Osseointegration, Bone Repair.

INTRODUÇÃO

Até a década de 90 era conhecido apenas um tipo da enzima cicloxigenase. No entanto, sabe-se hoje que existem ao menos duas isoformas desta enzima: a cicloxigenase-1 (COX-1) e a cicloxigenase-2 (COX-2). A enzima COX-1, denominada constitutiva, controla mecanismos fisiológicos do organismo, regulando a atividade celular e sendo encontrada na maior parte dos tecidos para promover a homeostasia. Enquanto isso, a COX-2, denominada induzida ou patológica, é produzida em resposta a uma variedade de estímulos pró-inflamatórios, quando sua quantidade é substancialmente aumentada.



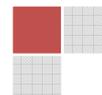
Estudos que envolvem a utilização de inibidores da COX-2 têm sido realizados na tentativa de esclarecer melhor os efeitos desta enzima nos diversos tecidos do organismo, incluindo o tecido ósseo, procurando avaliar os riscos e benefícios promovidos por esta droga, bem como os mecanismos de ação que envolvem a inibição da COX-2 por tais medicamentos.

CONTEÚDO

Os inibidores seletivos de COX-2 estão entre as drogas mais utilizadas para o tratamento de doenças como artrite reumatóide, osteoartrite, artrite idiopática juvenil e outras inúmeras condições músculo-esqueléticas crônicas, as quais geram dores, edema e dificuldade de movimentação de uma ou várias regiões (NOBLE & BALFOUR, 1996; LEMMEL et al., 1997).

Alguns destes AINES que inibem preferencialmente a enzima COX-2, tais como meloxicam, etodolac e nimesulide, os quais são considerados AINES inibidores seletivos de COX-2 (NOBLE & BALFOUR, 1996) e apresentam favorável tolerabilidade gastrointestinal e renal, preservando o organismo de reações adversas (NOBLE & BALFOUR, 1996). Posteriormente, com a modificação molecular destas drogas, foram desenvolvidos AINES com capacidade de inibição sobre a enzima COX-2 ainda maior, tais como o celecoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, rofecoxibe e etorocoxibe, os quais inibem quase que estritamente apenas a enzima COX-2, sendo denominados inibidores específicos de COX-2 (TALLEY et al., 2000).

No entanto, a utilização de AINES que inibem seletivamente a enzima COX-2 e apresentam baixa toxicidade para o estômago e os rins podem promover efeitos negativos sobre o reparo ósseo (KAWAGUCHI et al., 1995; GURGEL et al., 2005). Os mecanismos pelos quais os inibidores seletivos de COX-2 prejudicam o reparo ósseo ainda não foram completamente esclarecidos, mas há evidências de que a enzima



COX-2 tem importante papel na diferenciação osteoblástica, participando ativamente do processo osteogênico (SATO et al., 1997; ARIKAWA et al., 2004).

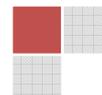
Em função do aumento da utilização de AINES com inibição seletiva para COX-2, estudos têm demonstrado que a enzima COX-2 exerce papel crucial sobre o processo de reparo ósseo e importantes mecanismos biológicos podem explicar esta associação (SATO et al., 1997; ZHANG et al., 2002).

De acordo com SATO et al. (1997), ambas as enzimas, COX-1 e COX-2, podem estar envolvidas com a osteogênese, sendo que a COX-2 apresenta essencial importância na maturação dos osteoblastos após o início do processo de formação óssea. Além disso, a COX-2 é requerida em ambos os processos de ossificação (endocondral e intramembranosa).

Outro importante aspecto que pode explicar o efeito negativo dos inibidores seletivos de COX-2 sobre o reparo ósseo é o fato de haver uma interação entre os metabólitos da COX-2 e as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) no processo de reparo do tecido ósseo. Determinadas BMPs, tais como BMP-2, BMP-4 e BMP-7, não somente estimulam a diferenciação osteoblástica de células osteoprogenitoras, como também transdiferenciam células mesenquimais não osteogênicas em células da linhagem osteoblástica (YAMAGUCHI et al., 1996; 2000).

Deste modo, de acordo com os mecanismos discutidos, a COX-2 regula fatores de transcrição associados à osteogênese e controla a diferenciação osteoblástica. Portanto, a redução no processo osteoblasto gênico pode ser uma hipótese para explicar os efeitos prejudiciais dos AINES seletivos para COX-2 sobre o metabolismo ósseo.

CONCLUSÃO



Conclui-se que o uso crônico de AINES inibidores seletivos de COX-2 interfere negativamente sobre o metabolismo do tecido ósseo, havendo a necessidade de mais estudos para investigar a relevância clínica do uso de tais medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

Arikawa T, Omura K, Morita I. **Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression by endogenous prostaglandin E2 in human mesenchymal stem cells.** J Cell Physiol. 2004; 200(3):400-6.

Gurgel BCV, Ribeiro FV, Silva MAD, Nociti Junior FH, Sallum AW, Sallum EA, et al. **Selective COX-2 inhibitor reduces bone healing in bone defects.** Pesqui Odontol Bras. 2005; 19(4): 312-6.

Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, Raisz LG. **The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism.** Clin Orthop Relat Res. 1995; 313: 36-46.

Noble S, Balfour JA. **Meloxicam: new drug profile.** Drugs 1996;51(3): 424-30.

Lemmel EM, Bolten W, Burgos-Vargas R, Platt P, Nissila M, Sahlberg D, et al. **Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis.** J Rheumatol. 1997; 24(2): 282-90.

Sato Y, Arai N, Negishi A, Ohya K. **Expression of cyclooxygenase genes and involvement of endogenous prostaglandin during osteogenesis in the rat tibial bone marrow cavity.** J Med Dent Sci. 1997; 44(4): 81-92.

Talley JJ, Brown DL, Carter JS, Graneto MJ, Koboldt CM, Masferrer JL, et al. **4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]- benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2.** J Med Chem. 2000; 43(5): 775-7.

