

## ANÁLISE CRÍTICA DO USO DE INIBIDORES SELETIVOS DE COX-2

### REVIEW ON USE OF SELECTIVE COX-2 INHIBITORS

Gilberto Santos Novaes\*

Em seguida à descoberta, em 1992, da ciclooxigenase-2 (COX-2),<sup>1</sup> o primeiro inibidor seletivo de COX-2, celecoxibe, tornou-se disponível como anti-inflamatório não-hormonal (AINH) para uso na prática clínica. A sua vantagem competitiva frente aos demais AINH não-seletivos, até então utilizados, se constituía no fato de minimizar eventos gastrointestinais (GI) de maneira significativa. Uma série de compostos com este perfil foram então desenvolvidos, como rofecoxibe, valdecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe.

Alguns tempo depois, estudos não finalizados com rofecoxibe, na prevenção de carcinoma de cólon em indivíduos com polipose, e de valdecoxibe, no tratamento de dor e inflamação em pacientes no pós-operatório imediato de revascularização miocárdica, demonstraram um aumento do risco cardiovascular (CV) em pacientes em uso destes inibidores seletivos de COX-2. Tais fatos levaram à retirada destas drogas do mercado pelas agências reguladoras de medicamentos e pelos próprios laboratórios farmacêuticos. Seguiu-se um período de desconfiança em relação a essas drogas que, no entanto, permaneceram em uso por serem de utilidade e indicadas em pacientes com alto risco GI.

Todos os AINH são inibidores de COX-2, condição necessária para poderem exercer seu efeito anti-inflamatório. O que os diferencia, particularmente em relação aos eventos CV, é o quanto inibem de COX-1.

A COX-2 tem um papel na regulação da aterosclerose por controlar a produção de prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), uma prostaglandina com propriedades antitrombóticas e que se contrapõe à produção de tromboxane A<sub>2</sub> (TBA<sub>2</sub>), um potente estimulante da agregação plaquetária e trombose.

A inibição seletiva de COX-2 com conseqüente diminuição da produção de PGI<sub>2</sub>, associada a não inibição de COX-1, a qual aumenta a produção de TXA<sub>2</sub>, poderia ser uma explicação para o aumento dos eventos CV associados ao uso de inibidores seletivos de COX-2. Estes eventos CV têm sido relacionados à dose. Quanto maior a dose de um inibidor seletivo de COX-2 maior o risco e incidência de trombose.

O tempo de utilização da droga também é fator determinante no risco CV, tendo sido observado um aumento de eventos CV após seis meses de uso de inibidor seletivo de COX-2.<sup>2</sup> O aumento de risco CV está relacionado à idade avançada, hipertensão arterial, infarto do miocárdio prévio, doença cardiovascular prévia, artrite reumatóide, doença renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica, entre outros fatores.<sup>3</sup>

Por sua vez, o aumento de eventos gastrointestinais está associado à idade avançada, uso recente de corticoesteróide oral, anticoagulante ou AAS nos últimos seis meses e histórico de hemorragia digestiva alta.<sup>3</sup>

Em várias análises críticas e recomendações quanto ao uso de inibidores seletivos de COX-2 e as estratégias a serem utilizadas para minimizar seus efeitos adversos, principalmente CV, subentende-se ser possível estabelecer no paciente individual um balanço entre risco GI e risco CV.

Estudos recentes, de fármaco-vigilância, utilizando banco de dados de farmácias de dispensação de medicamentos, observa-se que na prática clínica esta possibilidade de estabelecer se o

paciente tem maior risco CV ou GI não se revela aplicável. Isto porque frequentemente os dois tipos de risco, CV e GI, são concomitantes em mesmo grau no mesmo paciente,<sup>2</sup> dificultando a decisão terapêutica baseada neste balanceamento.

Estudos clínicos, como o estudo comparativo entre etoricoxibe e diclofenaco,<sup>4</sup> no qual foi permitido o uso de AAS pelos pacientes, mostrou que AAS em baixa dose associado a inibidores seletivos de COX-2 minimiza eventos CV. Entretanto, há um aumento da incidência de efeitos adversos GI fazendo com que não se realize a vantagem de utilizar um inibidor seletivo de COX-2. Importante é considerar que inibidores não-seletivos de COX-2 interferem por mecanismo competitivo com a ação antitromboxane do AAS, e quando utilizados com AAS fazem com que este não iniba COX-1, o que pode ocasionar um aumento de eventos trombóticos. Particularmente, deve-se evitar o uso de ibuprofeno e AAS concomitantes e possivelmente naproxeno em baixa dose ou intermitente associado a AAS. Para os demais AINH não há dados disponíveis sobre esta interação medicamentosa.

Uma série de recomendações para o uso de AINH na prática médica tem sido publicadas.<sup>5,6</sup> Recomendações devem ser entendidas como auxílio e não substitutos do julgamento clínico na tomada de decisão terapêutica, a qual deverá ser negociada e entendida claramente em seus aspectos de risco e benefício pelo médico e paciente.

Recentemente, o Colégio Americano de Reumatologia<sup>7</sup> divulgou recomendações para o uso de inibidores seletivos de COX-2 na prática clínica. Em relação à eficácia de inibidores seletivos de COX-2, verifica-se que os pacientes não respondem da mesma forma a diferentes AINHs, significando que na falha de resposta anti-inflamatória a um dos AINH, um outro poderá ser eficaz. Em casos de baixo risco para toxicidade, a primeira escolha deve ser o AINH de menor custo e na menor dose, uma vez que baixas doses de AINH são mais seguras que altas doses.

Quanto aos aspectos de toxicidade recomenda-se que o paciente seja avisado do potencial de toxicidade de inibidores seletivos ou não de COX-2 e avaliado previamente com hemograma, função renal, hepática e medida da pressão arterial. Caso o paciente esteja em uso de AAS devem ser evitados AINH seletivos ou não, porque esta combinação aumenta o risco de hemorragia digestiva. No caso de ser necessário a utilização de AINH nessa situação, um inibidor de bomba de próton ou misoprostol deve ser utilizado em associação.

Se o risco de evento CV for considerado de moderado a alto e o paciente utiliza AAS e for necessário AINH deve-se considerar o uso de paracetamol ou naproxeno. Estudos clínicos<sup>3,8</sup> indicam que naproxeno em doses plenas e de forma contínua confere proteção cardiovascular diminuindo o risco de trombose e, dessa forma, pode ser utilizado em pacientes considerados de moderado a alto risco CV e que necessitem um AINH.

Se o risco de evento GI for de moderado a alto, o paciente deve receber concomitante misoprostol ou inibidor de bomba de próton associado a AINH não-seletivo. No caso do paciente ter insuficiência renal AINH está contraindicado. Se houver disfunção hepática deve ser evitado AINH, particularmente diclofenaco. AINH está totalmente contraindicado se o paciente está em uso de anticoagulantes e/ou apresenta plaquetopenia.

Em comentário recente,<sup>9</sup> é dito que “No melhor dos mundos não haveria necessidade de AINH. No pior dos mundos eles se tornarão indisponíveis, ou por serem retirados pelas agências regulatórias ou por implicações médico-legais. Então poderiam ser utilizados narcóticos e corticóide?”.

No mundo real se faz necessário a obtenção de maiores informações sobre segurança de inibidores seletivos de COX-2. Os estudos controlados e randomizados até aqui realizados não foram suficientes. Serão necessários a realização de estudos clínicos que envolvam a comparação entre inibidores seletivos de COX-2 assim como a integração entre resultados de estudos controlados e randomizados e estudos de farmacovigilância utilizando bancos de dados de farmácias de dispensação de medicamentos.

#### Conflito de interesse

O autor declara como conflito de interesse ser investigador clínico de Merck Research Laboratories, tendo participado de ensaios clínicos com rofecoxibe e etoricoxibe.

#### REFERÊNCIAS

1. Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, Hart S, Sun W, Zhong H et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem.* 1992;267:25934-8.
2. Setakis E, Leufkens HGM, van Staa TP. Changes in the characteristics of patients prescribed selective cyclooxygenase 2 inhibitors after the 2004 withdrawal of rofecoxib. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:1105-11.
3. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ, Schneeweiss S, Setoguchi S, Mogun H, et al. Subgroup analysis to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:1097-1104.
4. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP, MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet.* 2007; 369:465-73.
5. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 115:1634-42.
6. Grosser T, Fries S, Fitzgerald A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006; 116:4-15.
7. American College of Rheumatology ad hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology White Paper. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:1058-73.
8. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. The VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 343:1520-8.
9. Rothchild B. Cardiovascular and gastrointestinal risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs revisited: comment on the article by the American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs [letter]. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:284-8.