



FARMACOTERAPÊUTICA

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos
CEBRIM
Conselho Federal de Farmácia - CFF

Ano IX - Número 05
set/2004 a out/2004
ISSN 1413-9626

Inibidores da COX-2 e Riscos Cardiovasculares

Rogério Hoefler

Este artigo teve como base a carta do Dr. FitzGerald (Institute for Translational Medicine and Therapeutics, University of Pennsylvania, Philadelphia, EUA) dirigida à revista New England Journal of Medicine. A carta foi publicada antecipadamente, na referida revista, em 06 de outubro de 2004. O objetivo do texto é ampliar a discussão relativa aos riscos do uso dos antiinflamatórios não esteroidais, com ênfase para os inibidores seletivos da COX-2. O Dr. FitzGerald declarou ter recebido pagamentos por consultoria da NiCox e Merck, além de já ter recebido apoio da Merck para realização de pesquisa.

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) concebidos para inibir seletivamente a enzima cicloxigenase-2 (COX-2) são conhecidos como coxibes.

O desenvolvimento dos coxibes baseou-se na hipótese de que a COX-2 seria a enzima responsável pela síntese de prostaglandinas E e I mediadoras da inflamação e de que a cicloxigenase-1 (COX-1) sintetizaria as mesmas prostaglandinas no epitélio gástrico, onde proporcionam citoproteção. Três coxibes (celecoxibe, rofecoxibe e valdecoxibe) foram aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) para uso nos EUA; um quarto, o etoricoxibe, foi aprovado pela autoridade reguladora Européia, e um quinto, o lumiracoxibe, ainda está sob análise da FDA para futura aprovação.¹ Seis coxibes (os cinco anteriormente citados e o parecoxibe) foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil.¹¹

Em 8 de fevereiro de 2001, o *Arthritis Advisory Committee*, da FDA (EUA), reuniu-se para discussão sobre os riscos cardiovasculares potenciais associados com o rofecoxibe. Embora já houvesse evidências suficientes para justificar a realização de um estudo específico para avaliar os riscos cardiovasculares dos coxibes, infelizmente não houve recomendação do órgão regulador para que os fabricantes o fizessem.

Não obstante a inoperância dos órgãos reguladores, a Merck divulgou uma série de publicações para enfatizar a segurança do Vioxx®, iniciando com uma matéria em 22 de maio de 2001 intitulada "A Merck reafirma a favorável segurança cardiovascular do Vioxx" e complementando com numerosos artigos na literatura médica, com revisão por pares, por empregados da Merck e seus consultores. A Merck patrocinou incontáveis simpósios de "educação" médica permanente em eventos nacionais com esforços para desacreditar as discussões sobre os riscos cardiovasculares do rofecoxibe. Com base em interpretação equivocada de resultados do estudo VIGOR, enfatizou-se a mensagem de que não seria o rofecoxibe que apresentava toxicidade cardiovascular e sim o naproxeno que era cardioprotetor.³

Nos Estados Unidos, os coxibes foram promovidos diretamente aos consumidores de forma agressiva, com gastos anuais acima de 100 milhões de dólares. Em consequência disso, dominaram rapidamente o mercado de AINE vendidos sob prescrição, acumulando vendas em torno de 10 bilhões de dólares em todo o mundo.

Ficou claro que o interesse comercial da Merck nas vendas do rofecoxibe suplantou sua preocupação com a toxicidade potencial cardiovascular do medicamento.³

Entretanto, recentemente, o rofecoxibe foi retirado do mercado pelo próprio fabricante, Merck, por recomendação do conselho de

monitoramento de dados e segurança do estudo APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*), após interrupção prematura deste estudo.

O estudo APPROVe teve o objetivo de determinar o efeito preventivo do rofecoxibe sobre a recorrência de pólipos neoplásicos no cólon em pacientes com antecedente de adenoma colorretal. Neste estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, que envolveu 2.600 pacientes, observou-se um aumento significativo na incidência de eventos adversos tromboembólicos graves (para cada 100 pacientes tratados por quatro anos com rofecoxibe, 25 mg/dia, três teriam um evento tromboótico grave, além dos casos epidemiologicamente estimados). Segundo o estudo, a diferença na taxa de eventos foi evidente apenas após 18 meses de tratamento. A pressão arterial elevou-se no grupo submetido ao rofecoxibe no começo do estudo, mas a incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico nos dois grupos começou a divergir progressivamente a partir de um ano de tratamento.^{1,2,5} No momento, não há evidência suficiente para garantir que outros coxibes tenham os mesmos efeitos do rofecoxibe. Contudo, como os efeitos foram observados a partir de 18 meses de uso, deve-se ter cautela com os outros fármacos do grupo, pois ainda não se dispõe de estudos controlados de longo prazo para os outros inibidores seletivos da COX-2.^{2,3,6}

Coincidindo com a aprovação do rofecoxibe e do celecoxibe, em 1999, Fitzgerald *et al.* publicaram artigo informando que ambos os fármacos suprimiam a formação de prostaglandina I₂ (prostaciclina; PGI₂) em voluntários saudáveis. Já havia prévia demonstração de que a PGI₂ é o produto predominante da cicloxigenase no endotélio, inibindo a agregação plaquetária, causando vasodilatação e prevenindo a proliferação, *in vitro*, de células do músculo liso vascular. No entanto, presumia-se que a PGI₂ fosse principalmente produzida pela COX-1, que é o único tipo de cicloxigenase expresso nas células endoteliais. Posteriormente, provou-se que estavam equivocados quando estudos em ratos e humanos mostraram que a COX-2 é a principal geradora de PGI₂. Os efeitos cardiovasculares individuais da PGI₂, *in vitro*, são opostos aos do tromboxano A₂ (TXA₂), que é o principal produto da COX-1 plaquetária e causa agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação vascular.¹

Diferentemente dos AINE convencionais, os inibidores da COX-2 não reduzem a produção endógena do TXA₂ e, dessa forma, promovem uma cascata de eventos potencialmente pró-trombóticos que levam a um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e AVC oclusivo.^{1,7}

Portanto, um simples mecanismo - depressão da formação da

PGI₂ - pode ser o responsável pela elevação da pressão arterial, aceleração da aterogênese e predisposição a uma resposta trombótica exagerada à ruptura de uma placa aterosclerótica. Quanto maior for o risco de um paciente ter uma doença cardiovascular, maiores serão as chances de uma rápida manifestação de evento clínico.¹

Como a experiência clínica prévia se ajustou à hipótese mecanística?

O celecoxibe, rofecoxibe e valdecoxibe foram aprovados pela FDA com base em estudos de curto prazo (duraram três a seis meses) que avaliaram desfechos clínicos alternativos - úlceras gástricas diagnosticadas por endoscopia.¹

Após a aprovação dos medicamentos, foram publicados os resultados de dois estudos que avaliaram os efeitos gastrintestinais: o *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR) e o *Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study* (CLASS).^{8,9} No estudo VIGOR, a taxa de eventos gastrintestinais graves entre os que fizeram uso de rofecoxibe foi a metade da taxa observada entre os que receberam um AINE tradicional, neste caso o naproxeno (2% versus 4%, respectivamente). No entanto, foi observado um aumento significativo na incidência de infarto do miocárdio no grupo do coxibe. Apesar deste aumento ser preocupante, argumentou-se que o pequeno número de eventos teria ocorrido ao acaso ou porque o naproxeno ofereceria cardioproteção. Contudo, estudos epidemiológicos posteriores foram inconclusivos sobre a possível cardioproteção do naproxeno.^{1,8}

No estudo CLASS, o celecoxibe foi comparado com ibuprofeno e diclofenaco. No artigo original, o celecoxibe apresentou um perfil de efeitos adversos gastrintestinais mais favorável, e não foi revelado aumento do risco cardiovascular. Porém, este artigo continha apenas metade dos dados (apenas seis meses de um estudo que durou 1 ano); quando os dados completos tornaram-se disponíveis, já estava claro que o celecoxibe não se diferenciava dos AINE tradicionais quanto aos efeitos gastrintestinais.^{1,9}

Na verdade, a evidência mais forte que sustenta os argumentos de superioridade do celecoxibe em relação aos AINE tradicionais, em termos de efeitos gastrintestinais, apoia-se em uma análise *post hoc* dos dados do estudo CLASS para pacientes que não faziam uso do ácido acetilsalicílico. Contudo, uma análise retrospectiva daqueles dados revela sinais de aumento do risco cardiovascular.¹

O último estudo publicado sobre efeitos gastrintestinais - o *Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial* (TARGET) - foi recentemente publicado. Este estudo comparou o lumiracoxibe com naproxeno e ibuprofeno. O desfecho primário foi ocorrência de eventos gastrintestinais graves, cuja incidência foi significativamente reduzida entre os pacientes que receberam lumiracoxibe. Contudo, esta diferença somente foi observada em pacientes que não estavam usando ácido acetilsalicílico. Embora o estudo, muito parecido com o CLASS, não tivesse força estatística para detectar uma diferença nas taxas de eventos cardiovasculares em não-usuários de ácido acetilsalicílico, tais eventos ocorreram mais no grupo do lumiracoxibe que nos outros grupos (0,26 versus 0,18 por 100 pacientes ao ano; taxa de risco: 1,47), apesar de a diferença não ter sido significativa.^{1,10}

Não há estudo publicado sobre os efeitos gastrintestinais do

valdecoxibe. No entanto, em um estudo envolvendo pacientes submetidos a ponte de artéria coronária, o tratamento com o parecoxibe - pró-fármaco do valdecoxibe - associou-se com eventos cardiovasculares; por isso, o fármaco foi rejeitado pela FDA.¹

Antes da liberação dos resultados do estudo APPROVe, a evidência científica de benefício gastrintestinal dos coxibes nos estudos VIGOR e TARGET parecia superar a evidência de risco cardiovascular. A FDA adotou uma política cautelosa, inserindo informações nas bulas do celecoxibe e do rofecoxibe, de acordo com os resultados dos estudos CLASS e VIGOR. Entretanto, o estudo APPROVe transfere o ônus da prova. Agora há forte evidência de um aumento no risco cardiovascular, que se revelou de maneira consistente com uma explicação mecanística que se estende a todos os coxibes. O momento parece oportuno para as agências reguladoras ajustarem urgentemente as orientações para pacientes e médicos de acordo com essa nova realidade. Os órgãos reguladores devem ser capazes de fornecer orientação e informação livre de vieses; seu papel vai além da vigilância passiva.¹

Recomendações gerais com relação ao uso dos AINE, incluindo os seletivos da COX-2:^{2,4}

1. Para o tratamento de problemas músculo-esqueléticos comuns, como as condições sobre o tecido mole, osteoartrite, problemas de dor mecânica da coluna, artrite e gota, os prescritores devem primeiramente considerar opções não farmacológicas. As opções incluem perda de peso, terapia física e alinhamento corretivo ortótico da perna, que são eficazes e sustentadas em boas evidências, mas infelizmente são negligenciadas por muitos prescritores;
2. Avaliar se o uso de paracetamol ou outro AINE é uma primeira opção farmacológica razoável. O paracetamol permanece a primeira escolha para variados problemas músculo-esqueléticos por ser efetivo e relativamente seguro. Os AINE, incluindo os inibidores seletivos da COX-2, não alteram o curso natural da doença, sendo mais adequados principalmente na presença de processo inflamatório;
3. Quanto maior o processo inflamatório, mais razoável é a prescrição de um AINE. Seja qual for o problema tratado, deve-se empregar a dose mais baixa e o menor prazo possível de tratamento, a fim de diminuir o risco de sangramentos gastrintestinais e ulceração;
4. Se os AINE, incluindo os inibidores seletivos da COX-2, forem prescritos para pacientes com disfunção renal, insuficiência cardíaca ou hipertensão, cada paciente deve ser adequadamente monitorado. Isto deve incluir a detecção de sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, monitoramento do peso corporal, pressão arterial, além de creatinina plasmática e eletrólitos logo após o início do tratamento (ex: 2 a 4 semanas) e em intervalos razoáveis, dependendo do caso;
5. O uso concomitante de outros medicamentos incluindo anticoagulantes, prednisona, diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA e outros anti-hipertensivos, pode promover interações importantes com os AINE, incluindo os inibidores seletivos da COX-2. Caso se decida pela associação desses medicamentos, torna-se necessário monitoramento adequado;
6. Os pacientes com história de infarto do miocárdio, angina, *stents* nas artérias coronárias, ou com fatores predisponentes como hipertensão, hiperlipidemia, tabagismo, diabetes e (ou) obesidade,



CFF - Conselho Federal de Farmácia
CEBRIM - Centro Brasileiro de Informação
sobre Medicamentos

Farmacêuticos:
Carlos Cezar Flores Vidotti (Gerente Técnico)
Emília Vitória da Silva
Rogério Hoefler

Secretária:
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Revisão

Carlos Cezar Flores Vidotti
Emília Vitória da Silva

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos - CEBRIM
SBS Qd. 01 - Bl. K - Ed. Seguradoras - 8º andar
Fones: (61) 321-0555 e 321-0691 / Fax: (61) 321-0819
CEP 70093-900 - Brasília - DF

e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br/cebrim.html>

estão sob risco aumentado de trombose. Inflamações não controladas, como na artrite reumatóide, também são importantes como fator de risco independente para acelerar o surgimento de doença cardiovascular. O risco é aumentado em pacientes idosos. Para esses pacientes, freqüentemente se prescreve o ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outro inibidor plaquetário. Conforme os resultados dos estudos CLASS e TARGET, a vantagem na segurança gastrointestinal dos coxibes sobre os AINE convencionais é perdida quando o coxibe é associado ao ácido acetilsalicílico. Entretanto, o uso do ácido acetilsalicílico como antiplaquetário não deve ser interrompido pela prescrição de qualquer AINE;

7. Os inibidores seletivos da COX-2 não são mais eficazes como antiinflamatório e analgésico que os AINE convencionais;
8. Na seleção de um AINE, deve-se preferir um que ofereça risco cardiovascular mais baixo (ex.: celecoxibe, diclofenaco e ibuprofeno);
9. Considerar o perfil de efeitos adversos dos medicamentos em relação a um paciente individual. Os potenciais efeitos adversos incluem:
 - Efeitos gastrintestinais;
 - Hipertensão, insuficiência cardíaca e lesão renal: todos os AINE podem causar retenção sódica e hídrica, diminuição da taxa de filtração glomerular, aumento da pressão arterial, edema periférico e insuficiência cardíaca congestiva. Recomenda-se cuidado se os AINE são usados em pacientes sob alto risco de insuficiência renal aguda ou insuficiência cardíaca, particularmente em idosos. Deve-se avaliar a função renal e a pressão arterial antes da prescrição e durante o tratamento nos pacientes considerados de risco;
 - Insuficiência renal aguda: assim como outros AINE, os inibidores seletivos da COX-2 estão associados com insuficiência renal aguda, particularmente quando usados em combinação com IECA e diuréticos tiazídicos;
 - Reações neuropsiquiátricas agudas, incluindo confusão, insônia, alucinações e depressão, foram relatadas com o uso de celecoxibe e rofecoxibe.

Conclusão

O caso do rofecoxibe reflete as deficiências do processo que leva à aprovação de um medicamento. Apesar de as bases racionais sobre os efeitos cardiovasculares dos coxibes tornarem-se claras, nos últimos cinco anos, a maioria das questões fundamentais ainda não foi abordada diretamente. Muitas informações podem ser obtidas de estudos mecanísticos criteriosos, com pequeno número de pacientes e voluntários. No entanto, os laboratórios farmacêuticos se limitam a cumprir os requisitos mínimos para a aprovação de medicamentos ao elaborarem estudos como o TARGET. Este foi o mais caro e amplo estudo realizado com um coxibe, tendo submetido mais de 18.000 pa-

cientes ao lumiracoxibe pelo período de um ano. Ele é a base para a aprovação de outro coxibe, mas falhou na abordagem de importantes questões sobre os riscos cardiovasculares já levantadas pelo estudo VIGOR e por estudos mecanísticos e epidemiológicos.¹

Os pacientes do estudo APPROVe devem continuar o seguimento. Isso permitirá estimar a velocidade de regressão do risco, após interrupção do tratamento. Dadas as meias-vidas relativamente curtas dos coxibes, a regressão pode ocorrer rapidamente. Por outro lado, se o tratamento acelera a aterosclerose, o término do risco pode ser mais gradual.¹

Por fim, é essencial determinar se o risco cardiovascular é ou não um efeito da classe. O ônus da prova agora está com aqueles que alegam que este é um problema somente do rofecoxibe e não se estende a todos os outros coxibes.¹

Devemos nos lembrar que a ausência de evidência - neste caso, sobre risco cardiovascular dos coxibes - não é evidência da ausência.¹

Referências bibliográficas

1. FitzGerald GA. Coxibs and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2004;351(17):1709-10.
2. National Prescribing Service Limited. Switching patients from Vioxx. 1 October 2004. Acessado em: <http://www.nps.org.au/>
3. Topol EJ. Failing the Public Health - Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351(17):1707-8.
4. Day RO, Graham GG. The vascular effects of COX-2 selective inhibitors. *Aust Presc* 2004; In press.
5. FDA News. FDA Issues Public Health Advisory on Vioxx as its Manufacturer Voluntarily Withdraws the Product. FDA September 30, 2004. Acessado em: <http://www.fda.gov/>
6. Barclay L. Vioxx Withdrawal Prompts Reevaluation of COX-2 Inhibitor Safety. *Medical News* 2004. Acessado em: <http://www.medscape.com/>
7. Day R. Another selective COX-2 inhibitor: more questions than answers? [letter] *J Rheumatology* 2002; 29(8): 1581.
8. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(21): 1520-8.
9. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pineus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Jama* 2000; 284(10): 1247-55.
10. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FWA, Schnitzer TJ, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675-84.
11. Produtos e Resoluções em Vigilância Sanitária (PRVS). São Paulo: Optonline; 2004.

DIA-A-DIA

SI nº 405/2004

PERGUNTA

O colistimetato, disponível em formulação para administração parenteral, pode ser empregado pela via inalatória para descolonização de *Pseudomonas* em pacientes com fibrose cística?

RESPOSTA

Há evidências suficientes sobre os benefícios do uso de antibacterianos inalatórios no tratamento de infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. O tratamento melhora a função pulmonar e reduz exacerbações da infecção

respiratória. As evidências confirmam os benefícios com o uso por até seis meses, havendo incerteza quanto sua manutenção por longo prazo. Contudo, as evidências não são suficientes para a seleção de um antibiótico específico entre os ativos contra *Pseudomonas aeruginosa*, para administração pela via inalatória. O fármaco mais estudado, em maior número de pacientes, é a tobramicina. Embora a dose ótima não esteja definida, os estudos mais amplos utilizaram 300 mg duas vezes ao dia.¹

O colistimetato de sódio (sulfometato sódico de colistina) é um antibacteriano, do grupo das polimixinas, usado no tratamento de infecções graves por bactérias Gram-negativas, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*, quando outros fármacos menos tóxicos (ex.: fluorquinolonas, aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira geração e alguns beta-lactâmicos) sejam contra-indicados ou ineficazes.^{2,3,4,5}