

## Eventos Cardiovasculares: Um Efeito de Classe dos Inibidores de COX-2

### *Cardiovascular Events: A Class Effect by COX-2 Inhibitors*

Leila Fernandes Araujo, Alexandre de Matos Soeiro,  
Juliano de Lara Fernandes, Carlos Vicente Serrano Júnior  
*Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Paulo, SP*

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) são uma classe de medicamentos largamente utilizada no tratamento de dor pós-operatória<sup>1</sup>, osteoartrite<sup>2</sup>, artrite reumatóide<sup>3</sup> e dores músculo-esqueléticas<sup>4,5</sup>, entre diversas condições. Seus principais efeitos são antiinflamatório, analgésico e antipirético<sup>6</sup>. Em geral, esses efeitos estão relacionados à inibição da enzima cicloxigenase, que catalisa a transformação de ácido araquidônico em diversos mediadores lipídicos, denominados prostaglandinas e tromboxanos<sup>2</sup>. Estas substâncias têm importante função homeostática na proteção da mucosa gástrica, fisiologia renal, gestação e agregação plaquetária, além de terem sua produção induzida em condições como inflamação e câncer<sup>7</sup>.

Duas isoformas da enzima acima referida foram caracterizadas: cicloxigenase-1 (COX-1) e cicloxigenase-2 (COX-2)<sup>2</sup>. COX-1 é expressa constitutivamente em todos os tecidos do organismo<sup>8</sup>. É a única isoforma presente em plaquetas, onde leva à formação de TXA<sub>2</sub>. É encontrada, entre outros tecidos, na mucosa gástrica, onde catalisa a biosíntese de prostaglandinas citoprotetoras, no endotélio vascular e no tecido renal. Por fim, acredita-se ainda que a COX-1 também tenha participação em condições patológicas como inflamação<sup>7</sup>. Por outro lado, a enzima COX-2 tem sua expressão aumentada principalmente durante processos inflamatórios e transformação celular<sup>9-12</sup>, apesar de ter sido demonstrada sua expressão constitutiva em alguns tecidos do sistema nervoso central e do rim<sup>7</sup>.

Os primeiros AINEs desenvolvidos foram os clássicos AINEs não-específicos, que inibem tanto uma como a outra isoforma da cicloxigenase<sup>7</sup> e, apesar de terem eficácia comprovada quanto ao efeito antiinflamatório a que se propõem, têm uso contínuo limitado devido a efeitos adversos gastrointestinais<sup>8</sup>, como dispepsia e dor abdominal, além de perfuração ou sangramento gastroduodenal, em menor proporção<sup>2</sup>. Temos, como exemplo dos primeiros AINEs, indometacina, naproxeno, ibuprofeno, nabumetona, entre diversos outros<sup>6</sup>. Nesse cenário, desenvolveu-se uma subclasse de AINEs, os inibidores específicos de COX-2, com a intenção de diminuir a inflamação com a mesma eficácia, sem provocar os efeitos gastrointestinais oriundos

da inibição da COX-1<sup>2,5,7,8,13,14</sup>. Entre eles podemos incluir rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, valdecoxib e lumiracoxib<sup>6</sup>.

A criação dessa subclasse de medicamentos baseava-se, assim, na idéia de que COX-1 seria uma enzima constitutiva e COX-2 uma enzima induzida em situações patológicas<sup>2,7</sup>. Tal classificação caracterizaria, no entanto, uma simplificação perigosa da realidade<sup>2</sup>. Diversos estudos foram desenvolvidos, desde a introdução dos inibidores específicos de COX-2 no mercado, em 1999, relacionando seu potencial antiinflamatório à sua segurança gastrointestinal e, a partir daí, surgiram dados que sugeriram um potencial da subclasse em elevar o risco de eventos adversos cardiovasculares<sup>7</sup>.

Em 2000, foi publicado o primeiro estudo a apontar tais riscos, que o fez ao comparar rofecoxib a naproxeno<sup>8</sup>. Seguiram a ele diversas publicações com resultados controversos sobre o potencial risco cardiovascular do rofecoxib e da classe de inibidores específicos de COX-2, até que o medicamento foi prontamente retirado de circulação, em setembro de 2004, após a suspensão prematura de um estudo de adenomas colônicos<sup>15</sup>. Este estudo, *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR)*<sup>8</sup>, indicou elevação significativa de 3,9 na incidência de efeitos tromboembólicos adversos no grupo recebendo rofecoxib, comparado ao grupo recebendo placebo. Em seguida, foi também detectado aumento significativo do risco de evento adverso cardiovascular com o uso de celecoxib comparado ao placebo, além de valdecoxib comparado ao placebo.

Apesar de inúmeros resultados díspares publicados até esta data, no que se refere à segurança cardiovascular de inibidores específicos de COX-2, os estudos mais recentes evidenciam o potencial da classe em provocar efeitos adversos cardiovasculares<sup>1,13,14</sup>. A dúvida sobre tal potencial surgiu com a publicação do estudo que comparava rofecoxib ao naproxeno, citado anteriormente, e a demora para sua elucidação deveu-se à inexistência de estudos multicêntricos, randômicos, controlados, amplos e de longa duração, que avaliassem diretamente efeitos cardiovasculares de tais agentes<sup>16-18</sup>.

**Correspondência:** Carlos Vicente Serrano Jr • Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP  
E-mail: carlos.serrano@incor.usp.br *Recebido para publicação em 06/04/05 • Aceito em 07/04/05*

Esse texto propõe-se a ilustrar o papel da enzima COX-2 e seus inibidores no sistema vascular, além de realizar uma revisão da literatura no que diz respeito a esse papel, com uma descrição dos principais estudos envolvidos na demonstração do efeito cardiovascular desses medicamentos. Por fim, assinalamos as recomendações elaboradas pelo *American College of Cardiology* para o uso dos inibidores específicos de COX-2.

### Antiinflamatórios não-esteróides: mecanismos de ação

Há três classes de inibidores da cicloxigenase, cujas diferenças se baseiam na seletividade que apresentam em relação às diferentes isoformas da enzima. São elas: 1) aspirina, 2) indometacina e outros AINEs tradicionais e 3) inibidores específicos de COX-2. Para se avaliar a seletividade para cicloxigenase, ensaios são baseados na produção de tromboxano B<sub>2</sub> durante a coagulação, o que avalia a atividade da COX-1 plaquetária, e na produção de prostaglandina E<sub>2</sub> de lipopolissacarídeos de bactérias, em ensaios com sangue total, um índice de atividade de COX-2 em monócitos<sup>2</sup>. Contudo, os prostanóides responsáveis pela manutenção da homeostase vascular são o tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) e a prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>).

TXA<sub>2</sub>, sintetizado por plaquetas, tem sua produção acionada pela ativação plaquetária, levando a agregação plaquetária, vasoconstricção e proliferação de músculo liso<sup>7</sup>. É, portanto, importante mediador de eventos agudos vasoclusivos, ligado à ativação da enzima COX-1. A produção aumentada de metabólitos de TXA<sub>2</sub> foi reportada em pacientes com angina instável, em episódios de dor torácica, e foi também associada à elevação do risco de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com doença arterial periférica<sup>7</sup>.

Por outro lado, PGI<sub>2</sub>, ou prostaciclina, é o principal produto das células do endotélio vascular, cuja produção é ativada pela COX-2. Seus efeitos consistem em potente vasodilatação e inibição da agregação plaquetária e da proliferação de músculo liso vascular. Assim, alguns autores sugerem que a prostaciclina é um eucosanóide antiproliferativo, e a relativa deficiência dessa prostaciclina, derivada de COX-2, pode predispor aterogênese<sup>19</sup>. No entanto, prostaciclina, em conjunto com prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), tem sido apontada como mediador pró-inflamatório, ativado pela expressão de COX-2 durante estímulo inflamatório. Deste modo, o impacto da inibição de COX-2 sobre a progressão de aterosclerose permanece controverso<sup>7</sup>(fig. 1).

Ao analisarmos as classes de inibidores da cicloge-

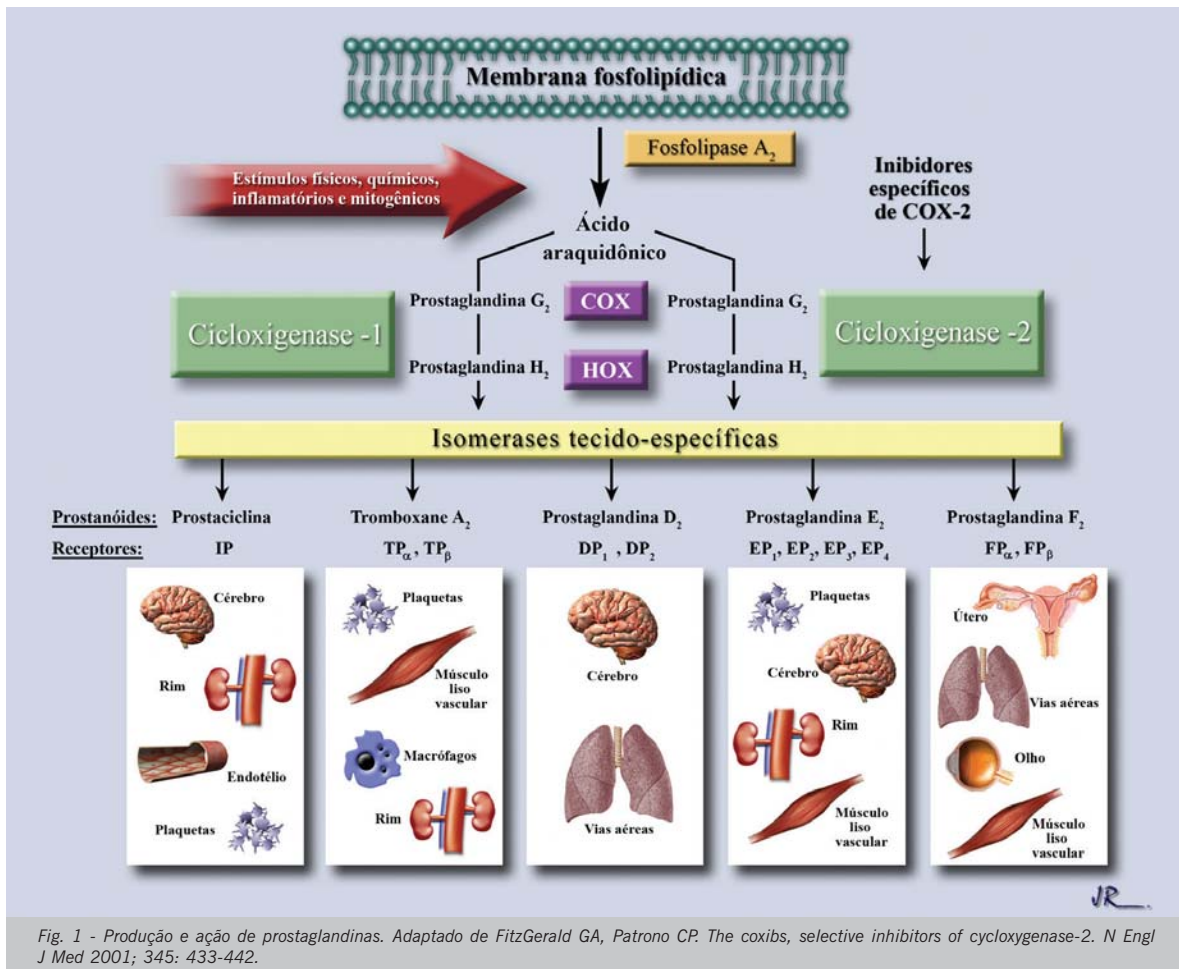


Fig. 1 - Produção e ação de prostaglandinas. Adaptado de FitzGerald GA, Patrono CP. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-442.

nase, temos que a aspirina provoca uma modificação covalente da enzima, bloqueando irreversivelmente sua atividade. Como as plaquetas humanas expressam apenas COX-1, a aspirina bloqueia irreversivelmente esta enzima e, conseqüentemente, sua produção de  $TXA_2$ . A inibição funcional da ativação plaquetária dependente de  $TXA_2$  requer supressão da capacidade de gerar esse prostanoide superior a 95%, e somente a aspirina é comprovadamente capaz de sustentar tal efeito durante seu intervalo de administração. Apesar de também provocar supressão de prostaciclina, a supressão concomitante de tromboxano predomina e o efeito final é cardioprotetor<sup>7</sup>.

A classe de AINEs tradicionais inibe a produção de  $TXA_2$  e de prostaciclina a um grau semelhante - apesar de haver pequenas variações na seletividade bioquímica por cada isoforma entre os diversos medicamentos - e este efeito é reversível durante o intervalo de administração (fig. 2). Portanto, a inibição intermitente da função plaquetária não produziria efeito final cardioprotetor. A dúvida restante, contudo, é sobre o efeito cardiovascular da supressão de prostaciclina sem concomitante supressão de tromboxano, determinada pelos inibidores específicos de COX-2. Estudos com a deleção de genes que codificam os receptores para prostaciclina (IP) e  $PGE_2$  ( $EP_2$ ) de camundongos não demonstram ocorrência de trombose espontânea, mas os animais cujos genes para IP foram deletados apresentaram responsividade aumentada a estímulos trombóticos<sup>20,21</sup>. De tal modo, seria esperado um aumento de efeitos adversos cardiovasculares apenas em indivíduos predispostos.

Inúmeros ensaios clínicos foram realizados desde o surgimento dos inibidores específicos de COX-2, com o intuito de avaliar a eficácia analgésica e antiinflamatória desses medicamentos, além de seus efeitos adversos. A preocupação quanto aos efeitos cardiovasculares dessa

classe surgiram em 2000, com a publicação do estudo VIGOR<sup>8</sup> e seus resultados, até então inesperados. Propõe-se que tais efeitos da classe devam-se a: 1) inibição de prostaciclina, com conseqüente inativação de um mecanismo primordial de defesa do endotélio contra agregação plaquetária, hipertensão e aterosclerose, e 2) promoção de um desbalanço que favoreça vasoconstrição<sup>17</sup>. No entanto, ensaios clínicos ora sucedem em evidenciar o aumento do risco cardiovascular, ora negam sua existência.

## Experiências clínicas com inibidores de COX-2

### Primeiras suspeitas de efeitos adversos cardiovasculares

Após a criação dos inibidores específicos de COX-2, diversos estudos foram desenvolvidos como intuito de provar a maior segurança gastrointestinal desses medicamentos. Entretanto, esses mesmos estudos suscitaram dúvidas quanto à segurança cardiovascular dos mesmos. O primeiro estudo a levantar essas dúvidas foi o VIGOR<sup>8</sup>, publicado em 2000, que visava comparar a toxicidade gastrointestinal de dois AINEs: rofecoxib e naproxeno. Os pesquisadores recrutaram 8.076 pacientes com artrite reumatóide para um estudo prospectivo, randômico e duplo-cego. A média de idade dos pacientes era 58 anos e 80% era do sexo feminino, todos submetidos a uma média de 9 meses de tratamento. Pacientes submetidos a tratamento com aspirina foram excluídos do estudo.

Uma dose diária de 50 mg de rofecoxib, inibidor específico de COX-2, foi comparada a 500 mg de naproxeno, duas vezes ao dia, quanto à eficácia antiinflamatória e à ocorrência de obstrução ou perfuração gastroduodenal, sangramento gastrointestinal alto e úlcera gastroduodenal sintomática. Ambos os medicamentos apresentaram eficácia equivalente, porém a incidência de eventos adversos gastrointestinais foi de 2,1 eventos por 100 pacientes/ano para rofecoxib contra 4,5 eventos por 100 pacientes/ano, para naproxeno. Tal resultado sustentou a hipótese de maior segurança gastrointestinal do rofecoxib, no entanto, trouxe à tona um outro dado alarmante. A incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) foi significativamente menor entre o grupo recebendo naproxeno: 0,1% de naproxeno versus 0,4% de rofecoxib, com risco relativo de 0,2.

O estudo aponta que essa diferença na incidência de IAM foi verificada devido à alta taxa de IAM, ocorrido nos 4% da população com maior risco para doença coronária. Esse grupo teria indicação de tratamento com aspirina, como profilaxia secundária, e a diferença entre as incidências de IAM de cada medicamento na população sem necessidade dessa profilaxia não teria sido significativa. Além disso, afirma que o naproxeno provoca uma inibição da agregação plaquetária de 88%, semelhante àquela da aspirina, efeito protetor também sugerido por Solomon e cols.<sup>22</sup> e Capone e cols.<sup>23</sup>. Portanto, os efeitos do uso regular desse medicamento teriam efeito cardioprotetor,

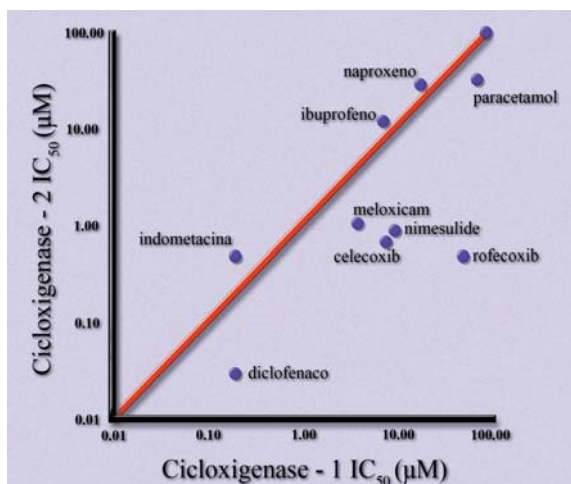


Fig. 2 - Concentrações de vários medicamentos necessárias para inibir a atividade de ciclooxigenase-1 e ciclooxigenase-2 em 50%, em ensaios de sangue total. Medicamentos abaixo da linha que indica equivalência são mais potentes inibidores de ciclooxigenase-2 que medicamentos acima da linha. Adaptado de FitzGerald GA, Patrono CP. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-442.

diferentemente do rofecoxib, o que poderia explicar a diferença entre as taxas de infarto citadas acima.

Outro estudo do mesmo ano se propôs a realizar uma comparação semelhante. O estudo prospectivo, duplo-cego, randômico e controlado, denominado *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study* (CLASS)<sup>5</sup>, acompanhou 8.059 pacientes com osteoartrite ou artrite reumatóide, durante seis meses de tratamento. A intervenção consistia em receber celecoxib 400 mg duas vezes ao dia, ibuprofeno 800 mg três vezes ao dia ou diclofenaco 75 mg duas vezes ao dia, na qual seriam avaliadas a ocorrência úlceras gastrintestinais altas sintomáticas e suas complicações, além de outros efeitos adversos. O uso de aspirina para profilaxia cardiovascular foi permitido, ao contrário do estudo acima. A média de idade dos pacientes girava em torno dos 60 anos e, aproximadamente, 70% eram mulheres.

Os pesquisadores concluíram que celecoxib, quando comparado a ibuprofeno ou diclofenaco, estava associado a uma menor incidência de úlceras sintomáticas e complicações oriundas, além de outros efeitos tóxicos clinicamente importantes. A análise de efeitos adversos cardiovasculares apontou incidências semelhantes, tanto de efeitos cardiovasculares, em geral, quanto simplesmente IAM, para ambas as comparações. Para os pacientes que não recebiam tratamento com aspirina, nas duas comparações a incidência de IAM foi de 0,3% contra 0,1% de ambas, em tratamento com aspirina.

Em artigo publicado no ano seguinte aos dois estudos acima<sup>2</sup>, FitzGerald apontou diferenças importantes entre os estudos, que poderiam ser responsáveis pelos resultados incongruentes. Essas diferenças incluíam uso concomitante de aspirina, substrato de pacientes e o AINE não-específico utilizado<sup>2</sup>. Tanto rofecoxib quanto celecoxib suprimem prostaciclina de modo equivalente, porém, seria possível que o uso concomitante de aspirina tenha excluído a comprovação desse fenômeno, sobretudo em pacientes com maior risco de eventos trombóticos. Ainda não é claro se o uso concomitante de aspirina acaba com a segurança gastrintestinal dos inibidores específicos de COX-2, porém, essa combinação é preferida à aspirina associada ao ibuprofeno, já que este último bloqueia o acesso da primeira ao seu sítio na COX-1 e, conseqüentemente, diminui sua atividade anti-agregante<sup>2</sup>.

Além disso, apenas 27% dos pacientes do CLASS tinham diagnóstico de artrite reumatóide versus todos aqueles do VIGOR, e análises epidemiológicas indicam que a incidência de eventos trombóticos agudos tem aumento de 33% em pacientes com tal diagnóstico, quando comparados a pacientes com osteoartrite e à população em geral<sup>7</sup>. A partir daí, seria possível acreditar que a população do estudo utilizando rofecoxib estaria mais sujeita a um mecanismo dependente de prostaciclina, o que sustentaria o maior alarde causado pelo VIGOR.

Em última instância, diferenças do naproxeno, que garantam segurança cardiovascular, quando comparado a outros AINEs não-específicos têm evidências limitadas.

Alguns estudos sugerem que naproxeno tenha efeito cardioprotetor<sup>8,22</sup> e há evidências de máxima inibição sustentada da produção plaquetária de tromboxano por 8 horas, em voluntários recebendo naproxeno<sup>24</sup>. Por outro lado, há estudos que negam qualquer efeito cardioprotetor<sup>25,26</sup>. Dados epidemiológicos são restritos e a questão permanece sem uma conclusão satisfatória.

Topol e cols.<sup>4</sup> compararam os resultados de quatro estudos referentes aos inibidores específicos de COX-2, celecoxib e rofecoxib, com aqueles de um grupo placebo de uma meta-análise relativa à prevenção primária com aspirina. A taxa anual de IAM no grupo placebo da meta-análise foi de 0,52% versus 0,74%, para rofecoxib (P=0,04, quando comparado ao grupo placebo) e 0,80%, para celecoxib (P=0,02, quando comparado ao grupo placebo). Apesar de reconhecerem as limitações de se estabelecer uma comparação entre populações de estudos distintos, os pesquisadores obtiveram dados apontando um efeito pró-trombótico dos inibidores de COX-2 como responsável pelo aumento das taxas de eventos cardiovasculares adversos nesses grupos.

## Lumiracoxib não foi relacionado a aumento de eventos cardiovasculares

Farkouh e cols. publicaram uma análise da segurança cardiovascular e gastrintestinal do inibidor de COX-2 lumiracoxib comparado a naproxeno e ibuprofeno, no *Therapeutic Arthritis Research and Gastrintestinal Event Trial* (TARGET)<sup>27</sup>. Esse ensaio, randômico e controlado, incluiu 18.325 pacientes com osteoartrite, acima de 50 anos de idade, recebendo lumiracoxib 400 mg duas vezes ao dia, naproxen 500 mg duas vezes ao dia ou ibuprofen 800 mg três vezes por dia. Após um ano de acompanhamento, o desfecho cardiovascular, que incluía IAM, não variou significativamente entre lumiracoxib e os demais agentes, independentemente do uso de aspirina. Todavia, houve um aumento não-significativo do risco de IAM com lumiracoxib comparado a naproxeno, em pacientes que não recebiam aspirina. Essa diferença foi atribuída ao acaso, ou ao efeito antitrombótico do naproxeno, discutido anteriormente. Assim, lumiracoxib foi considerado, pelos pesquisadores do TARGET, como sendo o tratamento ideal para os pacientes com osteoartrite.

## Estudos com rofecoxib apresentaram resultados controversos

Um estudo posterior se dispôs a determinar se pacientes em tratamento com rofecoxib tinham um excesso de eventos cardiovasculares trombóticos em relação a pacientes tratados com placebo, naproxeno ou outros AINEs não-específicos tradicionais (diclofenaco, ibuprofeno e nabumetona), através de uma análise

combinada de dados, incluindo mais de 28 mil pacientes<sup>28</sup>. Foram analisados 23 estudos clínicos fase IIb – V, randômicos, duplo-cegos e controlados, e o desfecho consistia em um agrupamento de eventos definidos pelo *Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (APTC): mortes cardiovasculares, hemorrágicas e de causa desconhecida, infartos do miocárdio não-fatais e acidentes vasculares cerebrais (AVC) não-fatais.

Ao se comparar rofecoxib ao placebo, o risco relativo para um desfecho foi de 0,84 (95%, Intervalo de Confiança: 0,51 – 1,38). Ao se comparar o primeiro com AINEs que não naproxeno, o risco relativo foi de 0,79 (95%, IC: 0,40 – 1,55). Ao se comparar rofecoxib com naproxeno, contudo, o risco relativo foi de 1,69 (95%, IC: 1,07 – 2,69). Essa análise não deparou com qualquer excesso de eventos adversos cardiovasculares para rofecoxib comparado a placebo ou AINEs que não naproxeno. Com isso, os pesquisadores concluíram que a diferença entre rofecoxib e naproxeno seria oriunda do efeito antiplaquetário do último, apesar dos resultados inconclusivos sobre tal efeito.

Soma-se à anterior uma análise de base de dados de 8 estudos duplo-cegos, controlados, de fase IIb-III, incluindo 5.435 pacientes com osteoartrite, com resultados similares<sup>29</sup>. Com o intuito de avaliar o risco de eventos trombóticos cardiovasculares entre pacientes recebendo rofecoxib, AINES tradicionais e placebo, a intervenção durou uma média de 3 meses e meio e o desfecho considerava os eventos do APTC. O estudo apontou taxas equivalentes de eventos adversos cardiovasculares para usuários de rofecoxib, placebo e AINES não-específicos (ibuprofeno, diclofenaco e nabumetona).

Coortes retrospectivas também foram realizadas. Ray e cols. reuniram quase 400 mil indivíduos em uma coorte que analisaria doença coronária grave em usuários de AINEs e controles em um período de 2,5 anos<sup>26</sup>. Usuários de rofecoxib em altas doses tinham risco 1,70 (95%, IC 0,98-2,95,  $p=0,058$ ) vezes maior de ter doença coronária que não-usuários. Além disso, o risco aumentava para 1,93 entre novos usuários (95%, IC 1,09-2,95,  $p=0,024$ ). Entretanto, não houve evidência de risco elevado em usuários de doses de rofecoxib inferiores a 25 mg por dia ou menos. Sobrepõe-se a essa uma coorte canadense, publicada em 2003<sup>30</sup>, que falhou em demonstrar aumento do risco de IAM em usuários recentes de rofecoxib comparados ao grupo controle.

Após todos os estudos que refutaram a possível associação do rofecoxib a eventos adversos cardiovasculares, surgiram outros que apoiaram essa hipótese, sugerida, primariamente, no estudo VIGOR<sup>8</sup>. Uma recente meta-análise<sup>31</sup> sugeriu aumento do risco relativo desses eventos dentre pacientes, tomando diversas doses de rofecoxib, comparados àqueles tomando naproxeno, mas não placebo, resultado muito semelhante ao VIGOR. Juni

e cols.<sup>32</sup> desenvolveram, em seguida, nova meta-análise envolvendo 18 ensaios clínicos, randômicos e controlados, que comparavam rofecoxib com outros AINEs ou com placebo, e 11 estudos observacionais sobre risco cardiovascular e naproxeno. Foram encontrados riscos relativos significativos, maiores de 2, com pouca evidência de variação do risco dependente do grupo controle (placebo, AINE não-naproxeno e naproxeno) ou do tempo de duração da intervenção.

Estudos observacionais também questionaram a segurança cardiovascular do rofecoxib. Em 2004, Solomon e cols.<sup>33</sup> conduziram um estudo de caso-controle, em que 54.475 pacientes, acima de 65 anos, foram observados quanto à hospitalização por IAM. Uso de rofecoxib, celecoxib, AINEs não-específicos e nenhum AINE foi a base de comparação. Foi encontrada associação de elevado risco de IAM com uso de rofecoxib, quando comparado ao celecoxib ou nenhum AINE. Além disso, doses acima de 25 mg foram associadas a risco mais elevado que doses abaixo de 25 mg. Por fim, o risco era elevado apenas nos primeiros 90 dias de uso e não no período seguinte.

## Confirmação da cardiotoxicidade de rofecoxib provoca retirada do medicamento do mercado

Foram os resultados do estudo *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx* (APPROVE)<sup>13</sup> os responsáveis pela maior comoção por parte de órgãos de fiscalização, comunidade científica, empresas farmacêuticas e opinião pública. Liberados em setembro de 2004, causaram a pronta retirada do rofecoxib do mercado por parte da empresa que o comercializava.

Como a enzima COX-2 é expressa em sítios de inflamação, como é o caso de neoplasias, foi levantada a hipótese de que a sua inibição pudesse ser útil no tratamento ou prevenção de diversas doenças neoplásicas. Um total de 1.586 pacientes com história de adenomas colônicos foi incluído em um ensaio clínico duplo-cego, controlado e randômico, no qual um grupo receberia 25 mg de rofecoxib por dia e o outro receberia placebo. Buscava-se determinar se o uso do agente por três anos alteraria o risco de recorrência de pólipos neoplásicos no intestino grosso. Após 18 meses de tratamento, a intervenção foi suspensa devido à associação do agente a um aumento significativo do risco cardiovascular. O risco relativo obtido foi de 1.92 (95%, IC 1,19-3,11,  $p=0,008$ ) e tornou-se aparente apenas após 18 meses de tratamento. Ainda assim, pesquisadores consideraram incerto se os resultados obtidos deviam-se exclusivamente ao rofecoxib ou à classe de inibidores específicos de COX-2, porém, questionaram a segurança cardiovascular também de AINEs tradicionais.

## Efeito de classe comprovado

Concomitantes à publicação do APPROVe, outros dois estudos fortaleceram a hipótese do efeito de classe. O primeiro estudo, *Adenoma Prevention with Celecoxib* (APC)<sup>14</sup>, incluiu 2.035 pacientes com história de neoplasia colo-retal para comparar duas doses de celecoxib (200mg ou 400mg duas vezes ao dia) com placebo, na prevenção de adenomas colo-retais. Mais uma vez, a intervenção foi suspensa precocemente, quando já eram disponíveis 2,8 a 3,1 anos de seguimento. Foi notado um aumento de eventos definidos como morte por evento cardiovascular, IAM, AVC ou insuficiência cardíaca. O grupo recebendo menor dose do medicamento, quando comparado ao placebo, apresentou hazard ratio de 2,3 (95% IC 0,9-5,5), enquanto o grupo recebendo maior dose apresentou hazard ratio igual a 3,4 (95% IC 1,4-7,8). Determinou-se, então, aumento dose-dependente do risco cardiovascular do celecoxib.

Pesquisadores do APC discutiram resultados de outros estudos envolvendo celecoxib. Segundo eles, análises preliminares do PreSAP trial não demonstraram aumento do risco cardiovascular. Eles acreditam que o fato de PreSAP utilizar uma dose diária de 400 mg de celecoxib sem provocar aumento do risco sustenta a hipótese de que é a inibição sustentada de prostaciclina a responsável por esse aumento. Além disso, indicam que tal aumento também foi demonstrado em um ensaio clínico randômico e controlado de celecoxib em pacientes com doença de Alzheimer, reportado ao FDA (*Food and Drug Administration*) americano. Considerando outras publicações sobre os efeitos adversos cardiovasculares de outros agentes da classe, o APC fortalece a evidência de aumento do risco de tais eventos com o uso prolongado de inibidores de COX-2.

A outra publicação, que fortalece as evidências acima, avaliou a segurança cardiovascular de outro inibidor de COX-2 ao administrar valdecoxib e sua pró-droga endovenosa parecoxib a 1.671 pacientes submetidos a cirurgia de bypass coronário<sup>1</sup>. Os agentes seriam administrados durante 10 dias para tratar dor pós-operatória da seguinte forma: parecoxib intravenoso por um mínimo de três dias, seguido de valdecoxib oral até completar o décimo dia; placebo endovenoso, seguido de valdecoxib oral; ou placebo por 10 dias. Pacientes tinham, ainda, acesso a medicamentos opióides. O seguimento para observação de efeitos adversos consistia em 30 dias. Foi verificada maior frequência de eventos cardiovasculares entre os pacientes recebendo parecoxib e valdecoxib em relação àqueles recebendo placebo, com risk ratio 3,7 (95%, IC 1,0-13,5, p=0,03). O achado de risco significativo de eventos tromboembólicos em pacientes com alto risco para tais eventos elevou a preocupação quanto à segurança desses medicamentos além da classe, preocupação surgida em 2003 com a publicação de Ott e cols.<sup>34</sup> de resultados semelhantes em um estudo menor com 311 pacientes.

## Discussão

Os recentes resultados dos três últimos estudos envolvendo rofecoxib, celecoxib e valdecoxib fortaleceram evidências preexistentes<sup>17</sup> e convenceram especialistas do maior risco de eventos adversos cardiovasculares da classe, como IAM, AVC, hipertensão e insuficiência cardíaca<sup>13,17</sup>. Há indicativos de que a cardiotoxicidade seja dose-dependente e proporcional à seletividade para COX-2<sup>35</sup>. Esta seletividade está ordenada de forma decrescente: lumiracoxib; etoricoxib, rofecoxib e valdecoxib; celecoxib e diclofenaco. Como discutido anteriormente, o estudo TARGET<sup>27</sup> falhou em detectar risco cardiovascular para lumiracoxib, porém, tal resultado pode se dever à pequena dimensão e ao curto período de estudo<sup>35</sup>. Ainda é razoável acrescentar a curta meia-vida do lumiracoxib para essa diferença de resultados<sup>35</sup>. Cabe ressaltar ainda que, apesar de ser comercializado como um AINE não-específico, diclofenaco tem seletividade para COX-2 muito semelhante ao celecoxib<sup>35</sup>, fator que pode ter influenciado resultados do CLASS, entre outros estudos.

Entretanto, a demora em se definir a cardiotoxicidade dos inibidores de COX-2 causou grande preocupação à comunidade científica<sup>15-18,35</sup>. Os trabalhos publicados sobre o tópico apresentaram falhas consideráveis no que diz respeito à busca por essa definição. O VIGOR<sup>8</sup>, por exemplo, excluiu indivíduos com eventos cardiovasculares recentes e usuários de aspirina. Com isso, eliminou um grupo de risco considerável para tais eventos. Sabe-se que pacientes de alto risco para doença cardiovascular são responsáveis por enorme porção dos usuários de inibidores de COX-2<sup>7</sup> e sua exclusão provoca um sério viés de seleção no estudo. Outro fator a dificultar a elucidação do caso foi a escolha do desfecho primário. O estudo enfocava os efeitos gastrintestinais do agente, o que dificulta a mensuração dos efeitos cardiovasculares<sup>18</sup>. Estes efeitos podem ter sido erroneamente classificados ou até despercebidos, o que dificultaria a formulação de associações consistentes.

Também o CLASS<sup>5</sup> continha inúmeras limitações. Em primeiro lugar, o estudo teve curta duração e foi demonstrado no APPROVe<sup>13</sup> que seria necessário um acompanhamento mais prolongado para detecção dos desfechos. Além disso, o CLASS se assemelhou ao VIGOR, já que não foi designado para detecção formal e sistemática de eventos cardiovasculares e incluiu pacientes de risco relativamente baixo para tais eventos<sup>14</sup>. Em último lugar, há quem sugira que o CLASS não negue evidências de aumento de risco cardiovascular, quando compara uso de celecoxib com ibuprofeno em não-usuários de aspirina<sup>36</sup>.

Portanto, sugere-se que a liberação da comercialização de inibidores de COX-2, principalmente após a primeira dúvida sobre sua segurança cardiovascular, deveria ter sido seguida diretamente da implantação de ensaios clínicos randômicos, controlados, multicêntricos e de longa duração, que não excluíssem pacientes de alto risco e acessassem

primariamente eventos cardiovasculares<sup>16,17,18,35</sup>. O grupo controle contaria com usuários de naproxeno associado a um inibidor de bomba de próton, seguindo a recomendação do FDA<sup>35</sup>. Tais estudos sucederiam em determinar níveis de risco de cada medicamento, tempo de tratamento associado a esse risco e possíveis populações que teriam benefício do uso desses agentes<sup>18</sup>. Há quem acredite que a pronta realização de tais estudos pudesse ter diminuído a morbimortalidade oriunda do uso tão disseminado dos inibidores de COX-2<sup>17</sup>.

Entretanto, há controvérsias sobre a praticidade de realização desses grandes estudos, já que pacientes de alto risco para doença cardiovascular ficariam relutantes quanto à sua participação<sup>35</sup>. Ainda assim, a detecção de uma incidência aumentada de um evento clínico comum, como é o caso de doença cardiovascular, é muito difícil<sup>17</sup> e tem um impacto muito grande sobre a saúde pública, o que caracteriza mais uma exigência à implantação desses estudos.

## Recomendações

AINEs convencionais, aspirina e paracetamol (acetaminofeno) são agentes com efetividade semelhantes aos inibidores específicos de COX-2 quanto à analgesia<sup>18,37-40</sup>, não há evidências científicas de que esses últimos sejam mais efetivos<sup>35</sup>. Assim, o uso desses agentes deveria se restringir a pacientes em que falhassem outras estratégias de tratamento. As recomendações clínicas desenvolvidas em sessões científicas do *American College of Cardiology* (ACC)<sup>35</sup> para o uso de antiinflamatórios são as seguintes:

- Uso continuado de aspirina em baixa dosagem, quando indicado;
- Alternativas a AINEs devem ser consideradas, como paracetamol e terapias tópicas;
- Se o uso de um AINE for necessário, a primeira escolha é naproxeno associado a um inibidor de bomba de prótons;
- Inibidores específicos de COX-2 não devem ser usados a não ser que todas as estratégias acima falhem.

No caso do uso de inibidores de COX-2 ser imprescindível, os riscos e benefícios da terapia devem ser cuidadosamente analisados<sup>14</sup>. Além disso, o paciente deve estar ciente dos seus riscos, a dose deve ser a mais baixa possível e o tempo de tratamento o mais curto possível. É importante ressaltar, mais uma vez, que a avaliação de riscos permanece difícil já que ainda não temos uma avaliação adequada dos mesmos em estudos de longa duração envolvendo populações de alto e de baixo risco<sup>16,17</sup>.

Por fim, órgãos de fiscalização, como é o caso do FDA americano, receberam críticas severas quanto ao controle e fiscalização de tais processos<sup>15,16</sup>. Tais órgãos deveriam exigir dos produtores dos medicamentos dinamicidade compatível com novos conhecimentos, incluindo mudanças nas bulas e nas indicações de uso, educação de pacientes

e profissionais de saúde, limitação de propaganda, restrição do uso em determinados grupos de pacientes, implantação de estudos e ensaios relacionados à segurança dos agentes, fim da comercialização e retirada do agente do mercado<sup>18</sup>. Medicamentos tão largamente utilizados<sup>3,15,16,41-44</sup> caracterizam uma questão de saúde pública e não poderiam ter sido comercializados por tanto tempo sem uma definição precisa da sua segurança cardiovascular. A cada lançamento de um novo agente, o mercado se expande, com vendas anuais estimadas em mais de dois bilhões de dólares americanos em todo o mundo<sup>3</sup>. A preocupação com a saúde pública deve superar os interesses comerciais de empresas farmacêuticas.

## Posição do FDA

Segundo artigo de Okie<sup>45</sup>, o FDA decidiu permitir a continuação da comercialização dos inibidores seletivos de COX-2, desde que seguisse certas recomendações. As embalagens devem conter avisos dos seus efeitos recém-comprovados, além de outras medidas que restrinjam seu uso. Essa conduta do FDA levou a empresa produtora do rofecoxib a indicar que, em breve, deve retornar a comercializar o produto.

O instituto americano ainda ressaltou a necessidade de um amplo estudo multicêntrico que determinasse a segurança de toda a classe de AINEs, a longo e a curto prazos. O estudo levaria anos e deveria incluir, segundo ele, pacientes com osteoartrite, artrite reumatóide ou dor crônica, estratificados quanto ao seu risco inicial de doença cardiovascular. Foi proposta a comparação de grupos com mais de 1.000 indivíduos recebendo ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco e celecoxib, com um grupo controle recebendo dose terapêutica de aspirina e inibidor de bomba de próton ou paracetamol com codeína. O desfecho deveria considerar morte por doença cardiovascular, AVC, IAM e sangramento, a pressão arterial deveria ser monitorada e pacientes, com risco aumentado para doença coronária, receberiam aspirina em baixas doses. Contudo, ainda não há quem financie tal estudo e sua praticidade, como discutido anteriormente, ainda é motivo de controvérsia.

## REFERÊNCIAS

- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352:1081-91.
- FitzGerald GA, Patrono CP. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-42.
- Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Jüni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *Br Med J* 2004; 329: 867-8.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4a edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- FitzGerald GA. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. *Am J Cardiol* 2002; 89: 26D-32D.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
- Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenase-2 and its regulation in inflammation. *Mediators Inflamm* 1996; 5: 305-23.
- Seibert K, Zhang Y, Leahy K et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase-2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12013-17.
- Sano H, Hla T, Maier JA et al. In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest* 1992; 89: 97-108.
- Fosslein E. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal system. *Ann Clin Lab Sci* 1998; 28: 67-81.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352:1092-102.
- Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risks associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352:1071-80.
- FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709-11.
- Topol EJ. Failing the public health – rofecoxib, Merk, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707-09.
- Drazen JM. COX-2 inhibitors: a lesson in unexpected problems. *N Engl J Med* 2005; 352:1131-32.
- Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors – lessons in drug safety. *N Engl J Med* 2005; 352:1133-35.
- Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 10417-22.
- Narumiya S, FitzGerald GA. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest* 2001; 108: 25-30.
- Murata T, Ushikubi F, Matsuoka T et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997; 388: 678-82.
- Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2002; 162(10): 1099-1104.
- Capone ML, Tacconelli S, Sciuili MG et al. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004; 109: 1468-71.
- Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1109-20.
- Garcia Rodriguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000; 11: 382-7.
- Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118-23.
- Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA 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: 675-85.
- Konstam MA, Weir MR, Reicin AS et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-8.
- Reicin AS, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Yu Q. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone). *Am J Cardiol* 2002; 89: 204-09.
- Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163: 481-6.
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891-9.
- Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative metaanalysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
- Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068-73.
- Ott E, Nussmeier NA, Duke PC et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1481-92.
- Hughes S: Coxibs: where do we go from here? <http://www.theheart.org>.
- FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 879-90.
- Day R, Morrison S, Luza A et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1781-7.
- Cannon GW, Caldwell JR, Holt P et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 978-87.
- Ehrlich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. *J Rheumatol* 1999; 26: 2438-47.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-8.
- Lenzer J. US government agency to investigate FDA over rofecoxib. *Br Med J* 2004; 329: 935.
- Lenzer J. FDA to review risks of antidepressants in adults. *Br Med J* 2004; 329: 816.
- Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665-74.
- Davies NM, Jamali F. COX-2 selective inhibitors cardiac toxicity: getting to the heart of the matter. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2004; 7: 332-6.
- Okie S. Raising the safety bar – the FDA's coxib meeting. *N Engl J Med* 2005; 352: 1283-5.