

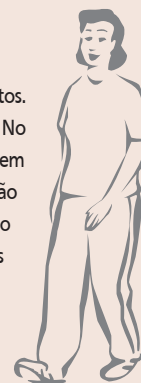


Inibidores seletivos de cicloxigenase-2 revisitados um ano depois

Lenita Wannmacher*

Resumo

Em janeiro de 2004 o uso indiscriminado de inibidores seletivos de COX-2 foi tema desta discussão sobre uso racional de medicamentos. Naquele momento, sugeriu-se a associação do uso prolongado daqueles antiinflamatórios a eventos adversos cardiovasculares. No decorrer de um ano, consolidaram-se resultados que evidenciaram existir tal risco, o que motivou a retirada de rofecoxib do mercado em 80 países. A partir daí, muitas publicações enfocaram criticamente os diferentes estudos que têm subsidiado as tomadas de decisão sobre tais medicamentos, bem como se ponderou sobre o papel da indústria farmacêutica e dos órgãos reguladores na comercialização de produtos que envolvam riscos potenciais ao consumidor. Em janeiro de 2005, faz-se um levantamento das opiniões de vários autores que publicaram em revistas médicas conceituadas. Os principais questionamentos contemporâneos referem-se aos efeitos de classe dos coxibs, já que os mesmos eventos negativos foram também vistos com outros representantes, e ao futuro de novos representantes ainda não comercializados.



Janeiro de 2004

Aqui se escreveu¹ sobre os inibidores seletivos de cicloxigenase-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib – aprovados para uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) – etoricoxib, parecoxib, valdecoxib e lumiracoxib), ponderando sobre seu uso indiscriminado, apesar de eficácia similar à dos antiinflamatórios não-seletivos, proteção parcial contra efeitos gastrintestinais, custo mais alto e, naquele momento, sugestiva associação com eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, trombose, hipertensão arterial e hipertensão sistólica isolada), além de edema, hepatotoxicidade e distúrbio visual agudo temporário.

Adicionalmente, o texto frisava que havia limitações metodológicas nos estudos sobre essa classe de antiinflamatórios e que, frente a evidências e dúvidas, o mais recomendado seria que sua prescrição fosse reservada a pacientes de alto risco gastrintestinal, nos quais a relação benefício/risco pudesse ser maximizada.

A prescrição desenfreada desses compostos espelhava a pressão da propaganda enganosa (só benesses, sem danos ou riscos), a presença de conflitos de interesses permeando os resultados dos estudos farmacológico-clínicos e a negligência do poder regulador que liberou tais medicamentos e fez com que permanecessem no mercado, como se comprovou recentemente.

Janeiro de 2005

Muito aconteceu e muito se escreveu sobre os coxibs no decorrer do último ano. Fatos vieram à tona, mobilizando a comunidade científica e a sociedade como um todo.

Faz-se um retrospecto do que ocorreu, desde a descrição do mecanismo de ação pelo qual tais antiinflamatórios passaram a ser vistos com excessivo otimismo até o presente momento.

Há pouco mais de dez anos, duas isoformas da cicloxigenase – COX-1 e COX-2 – foram descobertas, com diferentes padrões de expressão. As propriedades antiinflamatórias dos AINE foram relacionadas à inibição de COX-2, enquanto os efeitos adversos gastrintestinais ocorriam devido à inibição de COX-1. A partir daí, enfatizou-se a toxicidade gastrintestinal dos AINE, ignorando-se outros eventos adversos.

Em 1995, Vane e Botting² descreveram as características da cicloxigenase-2 e anunciaram o “novo impeto” que tal descoberta daria à investigação de antiinflamatórios com atividade seletiva para aquela enzima.

Em 1999, houve a liberação de celecoxib e rofecoxib pela FDA, com base em estudos de três a seis meses de duração e com desfecho substituto – visualização endoscópica de úlceras gástricas³. No mesmo ano, Mohammed e Croom⁴ mencionaram a gastropatia

* Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

induzida por celecoxib, fazendo com que a FDA exigisse a advertência de risco na ficha técnica do produto.

Em 2000, os estudos CLASS⁵ (comparando celecoxib com ibuprofeno e diclofenaco) e VIGOR⁶ (comparando 50 mg de rofecoxib a 500 mg de naproxeno) mostraram redução dos efeitos gastrointestinais com os novos antiinflamatórios em seis meses de uso. Ambos os estudos foram vigorosamente criticados em dois editoriais^{7,8}. O estudo CLASS adicionou um desfecho favorável *a posteriori* (incidência de úlceras sintomáticas) e abreviou a análise de resultados para seis meses, quando era prevista para doze meses no desenho experimental original. Ao fim de doze meses, celecoxib não diferiu significativamente de diclofenaco, em relação a complicações de úlceras gastroduodenais. No estudo VIGOR, ocorreram mais eventos adversos graves e trombóticos com rofecoxib em comparação a naproxeno. A incidência de infarto do miocárdio foi menor nos pacientes do grupo naproxeno do que nos que receberam rofecoxib (0,1% versus 0,4%; RR = 0,2; IC95%: 0,1- 0,7). A explicação do produtor sobre esses resultados foi de que o risco cardiovascular não se associava a rofecoxib, mas sim que naproxeno conferia proteção cardiovascular. Agora, porém, se sabe que naproxeno, na dose de 500 mg, duas vezes ao dia, também acarreta risco cardiovascular, e a FDA adverte que a dose máxima é de 200 mg, duas vezes ao dia. O mesmo órgão regulador, no entanto, aceitou ensaios clínicos em que a primeira dose de naproxeno foi usada para comparação com novos fármacos (rofecoxib e lumiracoxib). Como disse Laporte⁹: “a mão direita da FDA não sabe o que faz a esquerda”.

Em 2001, o volume de vendas de rofecoxib atingiu US\$ 2,5 bilhões no mercado de 80 países, graças a vigorosa campanha de marketing¹⁰. Em 2004, diz-se que o volume mundial de vendas atingiu dez bilhões de dólares.

Nesse mesmo ano, a FDA – não satisfeita com as interpretações dos autores sobre os resultados dos estudos VIGOR e CLASS – publicou sua própria avaliação. Sobre o primeiro estudo, os revisores concluíram que a redução de risco em eventos adversos gastrointestinais relevantes não privilegiou rofecoxib em relação a naproxeno¹¹. Apesar de não haver diferença na mortalidade geral, foi observado maior número de eventos adversos graves e trombóticos e de suspensão de tratamento devida à hipertensão arterial sistêmica nos pacientes que receberam rofecoxib. Sobre o segundo estudo, os revisores concluíram que a análise dos resultados ao fim de doze meses (de acordo com o protocolo originalmente previsto) não mostrava vantagem de celecoxib sobre diclofenaco com relação ao desfecho primário do estudo (complicações de úlceras gastroduodenais)^{12,13}. Esses novos resultados foram discutidos pelo *Arthritis Advisory Committee*, originando nova informação sobre segurança na embalagem de VIOXX, em abril de 2002.

Ainda em 2001, Mukherjee, Nissen e Topol¹⁴ afirmaram que os dados provenientes de uma revisão sistemática de quatro ensaios clínicos permitiam um alerta sobre o risco de eventos cardiovasculares com inibidores de COX-2. Outra revisão sistemática¹⁵, que comparou a ocorrência de eventos trombóticos em 28 mil pacientes – randomizados para rofecoxib, placebo e AINE não-seletivos –, não imputou um excesso daqueles eventos ao inibidor seletivo de COX-2.

Em 2002, a Agência Europeia de Medicamentos apontou maior incidência de acidentes vasculares cerebrais com parecoxib em comparação com placebo em período pós-operatório de cirurgia cardíaca. Houve notificações espontâneas na França, confirmando a similaridade de perfil de efeitos adversos de coxibs com o de outros AINE e salientando os problemas isquêmicos¹⁶.

Em setembro de 2002, o Boletim Groc¹⁷, do Instituto Catalão de Farmacologia, apontou as falhas metodológicas do estudo CLASS. Esse artigo originou uma ação judicial movida pela Merck Sharp & Dohme contra o Professor Joan-Ramon Laporte, que dizia duvidar da seriedade dos resultados dos estudos que beneficiavam celecoxib e rofecoxib¹⁸.

Em 2003, FitzGerald³ publicou que celecoxib e rofecoxib suprimiam a formação de prostaglandina I₂ dependente de COX-2 em voluntários sadios. A PGI₂ inibe a² agregação plaquetária, causa vasodilatação e previne a² proliferação de células musculares lisas endoteliais. Contrariamente, os fármacos não afetavam tromboxana A₂, que tem efeitos opostos. Isso poderia predispor pacientes a infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico trombótico.

Em 2003, uma coorte¹⁹ retrospectiva de base populacional (n=100.000 indivíduos, com 66 anos ou mais) mostrou as mesmas taxas de risco de infarto de miocárdio em usuários de celecoxib, rofecoxib, naproxeno e outros AINE não-seletivos, enquanto uma revisão Cochrane²⁰, que comparou rofecoxib a naproxeno, evidenciou aumento de risco de evento cardiovascular e infarto do miocárdio não-fatal com rofecoxib. Os resultados controversos e não-conclusivos naquele momento podiam dever-se à pequena duração dos estudos, insuficiente para detectar infarto do miocárdio.

Em 28 de janeiro de 2004, *El Periodico* de Barcelona reproduziu a sentença do juiz, proferida em Madri, não aceitando a demanda de retificação apresentada pelo laboratório farmacêutico contra Laporte. O fato foi comemorado pela comunidade científica mundial como um “triumfo da informação independente”, afirmando-se que “o debate científico só é possível sem pressões ou intimidações”²¹.

Em 2004, dois estudos com o mesmo desenho^{22,23} compararam lumiracoxib com naproxeno e ibuprofeno no tratamento da artrite. O segundo ensaio avaliou o papel de lumiracoxib em um desfecho composto (morte cardiovascular, infarto do miocárdio silencioso e não-fatal e acidente vascular cerebral). A incidência de infarto do miocárdio foi de 0,38% com lumiracoxib (18 eventos) versus 0,21% com naproxeno (10 eventos) e 0,11% com lumiracoxib (5 eventos) versus 0,16% com ibuprofeno (7 eventos) em um ano de seguimento, não sendo as diferenças significativas.

Em 30 setembro de 2004 a Merck Sharp & Dohme-Chibret anunciou a retirada de rofecoxib do mercado mundial, em razão de risco relativamente maior de infarto de miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, confirmados após 18 meses do início do tratamento em pacientes que receberam VIOXX (15 por 1000 pacientes-ano) em comparação com aqueles do grupo placebo (7,5 por 1000 pacientes-ano) no ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX*), iniciado em 2000 e projetado para durar três anos, avaliando a eficácia de rofecoxib (25 mg) na prevenção da recorrência de pólipos coloretais em pacientes com histórico de adenomas. O estudo incluiu

2.600 pacientes e, em 2004, foi precocemente suspenso²⁴. Apenas duas semanas antes, o medicamento havia sido liberado para crianças com artrite reumatóide.

No período entre sua liberação e a retirada do comércio (cinco anos), dois milhões de pacientes usaram rofecoxib. Os investigadores da FDA estimaram ter havido quase 28 mil infartos do miocárdio e mortes súbitas nos Estados Unidos, entre 1999 e 2003²⁵.

Em 2004, a FDA recusou o pedido de autorização para comercializar valdecoxib (BEXTRA) para dores agudas²⁶.

Um ensaio clínico²⁷ com parecoxib (pró-fármaco de valdecoxib em formulação injetável) e valdecoxib evidenciou aumento de duas vezes na incidência de eventos adversos graves (19% versus 9,9%; $P = 0,015$), dentre os quais os cardiovasculares (complicações cerebrovasculares e infarto do miocárdio) disfunção renal e infecção na ferida operatória, em pacientes submetidos a cirurgias de recanalização coronariana.

Parecoxib só é eficaz *in vivo* quando se converte em valdecoxib. Esse foi aprovado com base em estudos realizados em pacientes com baixo risco cardiovascular. Em 15 de outubro de 2004, a Pfizer atualizou a embalagem de valdecoxib com a informação sobre sua potencial associação com reação cutânea e aumento de eventos cardiovasculares. Relatos espontâneos descreveram reações cutâneas com valdecoxib, principalmente nas duas primeiras semanas de uso²⁸.

No *Lancet*, uma metanálise²⁹ de 18 ensaios clínicos e 11 estudos observacionais revelou 52 infartos do miocárdio em 20.742 pacientes (RR nos ensaios clínicos = 2,30; IC95%: 1,22-4,33; $P=0,010$) em 2000, e um ano mais tarde havia 64 eventos em 21.432 pacientes (RR= 2,24; IC95%: 1,24-4,02; $P= 0,007$). Esses dados indicam que rofecoxib deveria ter sido retirado do mercado vários anos mais cedo.

Mandani e colaboradores, em novo estudo³⁰, compararam os efeitos de celecoxib, rofecoxib e AINE não-seletivos em relação a controles (não-usuários de AINE) sobre a hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Pacientes em uso de rofecoxib e AINE não-seletivos tiveram risco aumentado de admissão por ICC, predominando os primeiros. Celecoxib não apresentou tal risco.

Em seguida à retirada de rofecoxib do comércio, inúmeros editoriais e outros comentários foram publicados nas mais respeitadas revistas médicas.

No *New England Journal of Medicine* (NEJM) de outubro de 2004, Eric Topol³¹ afirma que muitos dos problemas causados pelo VIOXX poderiam ter sido evitados se a Merck e a FDA tivessem cumprido seu compromisso com o público. Topol cobra ações que evitem catástrofes futuras. Garret A. FitzGerald³² discute a evidência que levou à retirada de VIOXX do mercado e comenta o deficiente processo que precede a aprovação de um fármaco. Embora o aumento de risco cardiovascular já fosse visível no ensaio VIGOR, ocorreram estudos posteriores que expuseram os pacientes a esse risco por tempo prolongado (ex. estudo com lumiracoxib, envolvendo mais de 18 mil pacientes)²³.

Outro comentário no NEJM³³ enfatizou o efeito da suspensão de rofecoxib sobre prescritores e pacientes, bem como sobre as

expectativas de quem espera por novos fármacos. O fato criou descrédito público para uma empresa que privilegiou os lucros à segurança dos pacientes. E esse descrédito teve forte repercussão econômica para a Merck porque rofecoxib era um medicamento considerado *blockbuster*, com mais de um bilhão de dólares em vendas por ano. Dos onze produtos para os quais o laboratório pretendia aprovação pela FDA em 2006, quatro foram cancelados nos dois últimos anos.

Horton³⁴ reforçou no *Lancet* a desconfortável posição da empresa farmacêutica e da FDA. Diz ele que se espera de uma agência reguladora a proteção dos pacientes contra riscos indevidos. No entanto, com frequência a FDA vê a indústria farmacêutica como um cliente, uma fonte contínua de recursos, e não como um setor da sociedade que necessita de forte controle. A continuação de uso de VIOXX, a despeito da evidência de risco associado, pode ser considerada com uma catástrofe para a saúde pública.

Em editorial do *Lancet*³⁵, comentou-se a persistente preocupação sobre segurança gerada na breve história dos COXIBs e o tempo que permeou entre as evidências de risco e as decisões tomadas pelo laboratório produtor e os órgãos de regulação. O autor considera os diferentes representantes dessa classe farmacológica como *me-too*, mencionando que mais deles estão por surgir.

Editorial do *JAMA*³⁶ apontou a preocupação com a influência da indústria nos processos de aprovação de medicamentos e agentes biológicos. Membros da FDA tinham conflitos de interesses, apresentando interesse financeiro direto na aprovação do produto em avaliação. Também indicou problemas nos programas de farmacovigilância, bem como na publicação de resultados de estudos pós-marketing, também fortemente determinada pelos fabricantes.

No *British Medical Journal* (BMJ), Abbasi³⁷ comentou a onda de descrédito que assolou a FDA depois do episódio do VIOXX. Editorial de outubro de 2004³³ dessa revista enfatizou que os pacientes estariam mais seguros se as companhias farmacêuticas expusessem os eventos adversos antes do licenciamento. A primeira preocupação atual é urgentemente definir se o problema do rofecoxib é um efeito de classe, comum a todos os representantes dos inibidores seletivos de CO-2. A segunda é, ou deveria ser, reconsiderar o uso desmedido de AINE para dor não-inflamatória.

No meio científico, a maior surpresa não foi a decisão da Merck de retirar o VIOXX do mercado, mas a longa demora para trazer a público os riscos induzidos pelo medicamento. Para os especialistas, o que aconteceu com aquele fármaco serve de alerta para uma prática que está se tornando cada vez mais comum na indústria farmacêutica: subordinar as considerações de interesse sanitário – eficácia, segurança, qualidade e uso racional de medicamentos – ao imperativo maior do interesse econômico: rentabilidade dos investimentos.

No momento, o grande questionamento é se os dados vistos até agora são comuns a todos os inibidores seletivos de COX-2. A agência reguladora de medicamentos britânica (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA*) adverte que os inibidores da COX-2 devem ser substituídos nos pacientes que têm cardiopatia isquêmica ou doença cerebrovascular³⁸.

A *European Medicines Agency* (EMA) foi solicitada pela Comissão Europeia a conduzir uma revisão de todos os inibidores de COX-2³⁹.

A *Agência Espanhola de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) advertiu que a associação parecoxib/valdecoxib acompanhou-se de efeitos adversos graves, incluindo aumento de risco de infarto de miocárdio. Laporte surpreende-se com essa atitude, julgando que melhor seria a suspensão do fármaco do mercado espanhol. “Não é necessário”, afirma, “e acarreta riscos”. Preocupa-se ainda com a futura promoção do etoricoxib, “novo” inibidor seletivo da COX-2, com vida média de mais de 20 horas (e, portanto, com maiores riscos *a priori* de ocasionar efeitos indesejáveis de tipo A⁴⁰).

No último fascículo de 2004 do *NEJM*, publicaram-se três longas cartas a respeito dos editoriais de Topol²³ e Fitzgerald²⁴, com resposta dada por Topol. Na primeira delas, Wolfe⁴¹, como membro do *FDA Advisory Board*, comenta a aumentada incidência de infarto do miocárdio observada com rofecoxib, mas não com celecoxib. A diferença pode dever-se a que 21% dos pacientes no estudo CLASS usaram ácido acetilsalicílico, não permitido no estudo VIGOR, a despeito da inclusão de pacientes com infarto prévio. Isso pode não ter mascarado o potencial efeito trombogênico de rofecoxib, além de, realmente, tê-lo potencializado. O autor concorda com Topol e Fitzgerald ao dizerem que todas as precauções deveriam ser estendidas ao uso de cada coxib e recomenda que todos os antiinflamatórios sejam reexaminados para determinação de efeito trombogênico potencial. Villalba e Witter⁴² defendem a FDA das críticas de Topol, dizendo que os revisores detectaram inúmeras limitações no estudo VIGOR, o que não permitia generalizar os resultados negativos cardiovasculares, já sugeridos em 1999⁴³. Contudo julgaram “inquestionáveis as vantagens gastrintestinais” (dois pesos e duas medidas? grifo meu). Subseqüentemente, FDA aprovou alterações na embalagem do produto. Kim e Reicin⁴⁴ defendem a Merck, acusando Topol de falsidade e de obscurecer os fatos. Topol⁴⁵ responde, mostrando que os resultados do estudo VIGOR foram reforçados por um segundo ensaio clínico, conduzido pela Merck (Estudo 090), que mostrou excesso de ataques cardíacos e acidentes cerebrovasculares entre pacientes em uso de rofecoxib em comparação a controles. Esse estudo nunca foi publicado, estando disponível como memorando da FDA⁴⁶. Topol ainda afirma que, no estudo VIGOR, as mortes não foram referidas, e que em três locais do artigo afirma-se que a mortalidade total foi similar nos dois grupos. Mais da metade dos eventos trombóticos não foram apresentados no estudo VIGOR, ao contrário do relato da FDA. A atualização dos dados do VIGOR foram submetidos à FDA em 13 de outubro de 2000, seis semanas antes da publicação do estudo. O autor ainda enfatiza a discrepância das afirmativas de que o benefício (“50% menos risco de perfurações gastroduodenais”) equilibrava o risco cardiovascular no estudo VIGOR. Em primeiro lugar, não houve diferenças na taxa de perfuração (0,1% nos grupos rofecoxib e naproxeno). Além disso, dificilmente tal proteção superaria a incidência duas vezes maior de morte, infartos do miocárdio e acidentes cerebrovasculares. Topol ainda cita Dr. Targun, revisor do estudo VIGOR pela FDA: “Esta análise leva à conclusão de que o naproxeno - com 51% de redução de eventos cardiovasculares em comparação a rofecoxib - deve ser preferido”. Quatorze meses

após a revisão (de fevereiro de 2001 a abril de 2002), houve mínima alteração na informação sobre segurança cardiovascular na embalagem de rofecoxib.

No último fascículo de 2004 do *JAMA*, Topol⁴⁷ mostra semelhanças e diferenças entre os representantes coxibs. Celecoxib é o menos seletivo para COX-2, enquanto lumiracoxib é o mais seletivo. No entanto, não se realizaram comparações diretas entre eles, o único meio de evidenciar definitivamente semelhanças e diferenças entre fármacos. O autor questiona se há ainda um papel para os coxibs em terapia antiinflamatória e analgésica, já que a eficácia é similar à dos AINE não-seletivos, há custo consideravelmente mais alto e menor segurança cardiovascular. Parece prudente adotar uma atitude de cautela em relação aos representantes que permanecem no mercado, evitando usá-los como medicamentos de primeira linha. Uma contra-indicação é doença coronária e cerebrovascular estabelecida.

Topol compara a classe dos coxibs a um “castelo de cartas” que está sob risco de colapsar, a menos que se realizem novos ensaios clínicos com longo seguimento. Faz-se necessária uma legislação que permita ao órgão regulador exigir do fabricante a condução de estudos que definam a segurança dos fármacos. A falta de tal vigilância, aliada à intensa promoção dos medicamentos, trará a chance de que se repita a presente calamidade, levando a uma crise de confiabilidade no sistema de saúde constituído³⁶.

No primeiro fascículo do *BMJ* em 2005, Gottlieb⁴⁸ menciona o significativo excesso de risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral com celecoxib em um estudo, previsto para cinco anos de duração (n=2026 pacientes), com vistas a determinar sua eficácia na prevenção de câncer de cólon (*Adenoma Prevention with Celecoxib - APC*). Em doses de 400 a 800 mg/dia, celecoxib aumentou aquele risco em 2,5 e 3,4 vezes, respectivamente, em comparação a placebo (0,9%). Em 17 de dezembro de 2004, o estudo foi prematuramente suspenso pelo *National Cancer Institute*⁴⁹.

A Pfizer disse que os resultados de um ensaio patrocinado pela companhia em pacientes com câncer – estudo PreSAP – não evidenciaram maior risco de eventos cardiovascular com celecoxib em comparação a placebo. Um terceiro estudo – *Alzheimer Disease Anti-inflammatory Prevention Trial - ADAPT*⁵⁰ –, realizado em cerca de 2400 pacientes com alto risco de doença de Alzheimer, foi prematuramente suspenso em 20 de dezembro de 2004, até que se revisem os potenciais riscos cardiovasculares.

O laboratório decidiu não retirar celecoxib do mercado. A FDA recomendou aos prescritores a consideração de alternativas para celecoxib, bem como o *British Committee on the Safety of Medicines*, especialmente em pacientes com doença isquêmica cardíaca ou cerebrovascular, para os quais se deveria substituir qualquer inibidor seletivo de COX-2 por antiinflamatórios não-seletivos.

A lição dos coxibs é de que benefícios e riscos devem ser muito bem aferidos no decorrer da investigação de novos medicamentos e que todos os responsáveis pela comercialização e uso dos mesmos atuem eticamente, impedindo que interesses, no mínimo questionáveis, sejam priorizados em detrimento da saúde dos pacientes.

Recomendações e precauções contemporâneas relacionadas aos COXIBs

- "COXIBs têm eficácia antiinflamatória e analgésica similar à dos AINE não-seletivos, maior preço e proteção parcial de sintomas gastrintestinais pépticos, sem afetar a incidência de complicações de úlceras gastroduodenais.
- Rofecoxib aumentou significativamente a incidência de eventos cardio e cerebrovasculares em comparação aos controles em ensaios clínicos, sendo retirado do mercado, em 2004.
- Valdecoxib e parecoxib em conjunto evidenciaram aumento na incidência de complicações vasculares encefálicas e infarto do miocárdio, disfunção renal e infecção na ferida operatória em pacientes submetidos a cirurgias de recanalização coronariana.
- Valdecoxib associou-se com reação cutânea, principalmente nas duas primeiras semanas de uso, e aumento de eventos cardiovasculares.
- Celecoxib (400 a 800 mg/dia) associou-se a significativo excesso de risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em estudo prematuramente suspenso pelo National Cancer Institute.
- Etoricoxib, considerado "novo" inibidor seletivo da COX-2, tem vida média de mais de 20 horas e, portanto, apresenta maior risco potencial de ocasionar efeitos indesejáveis de tipo A.
- Diferentes representantes dos COXIBs são considerados me-too, o que faz supor que mais efeitos adversos estão por surgir.
- Por isso, a prescrição de COXIBs deve ser reservada para pacientes com alto risco gastrintestinal.
- COXIBs devem ser substituídos em pacientes que têm cardiopatia isquêmica ou doença cerebrovascular.
- Todas as precauções devem ser estendidas ao uso de cada representante desse grupo farmacológico.
- Em relação aos representantes que permanecem no mercado, deve-se evitar seu uso como medicamentos de primeira linha.

Referências Bibliográficas

1. WANNMACHER, Lenita; BREDEMEIER, Marcus. Antiinflamatórios não-esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2. **Uso Racional de Medicamentos**: temas selecionados, Brasília, v.1, n.2, jan 2004. [Full Text]
2. VANE, J. R.; BOTTING, R. M. New insights in the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflam Res**, Basel, v. 44, p. 1-10, 1995.
3. FITZGERALD, G. A. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. **Nat Rev Drug Discov**, London, v.2, p. 879-890, 2003.
4. MOHAMMED, S.; CROOM, D. W. Gastropathy due to celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. **N Engl J Med**, Boston, v. 340, p. 2005-2006, 1999. [Full Text]
5. SILVERSTEIN, F. E. 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**, Chicago, v. 284, p. 1247-1255, 2000. [Full Text]
6. BOMBARDIER, C. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group. **N Engl J Med**, Boston, v. 343, p. 1520-1528, 2000. [Full Text]
7. JÜNI, P.; RUTJES, A. W. S.; DIEPPE, . A. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs? **BMJ**, London, v. 324, p. 1287-1288, 2002. [Full Text]
8. BOERS, M. Seminal pharmaceutical trials: maintaining masking in analysis. **Lancet**, London, v. 360, p. 100-101, 2002. [Full Text]
9. LAPORTE, Jaon-Ramon. COXIB y AINE en Alzheimer: no se acaba el 'cuento'. e-farmacos-bounces@healthnet.org [Enviada em December 22, 2004 7:39 AM]
10. VIOXX: an unequal partnership between safety and efficacy. **Lancet**, London, v. 364, p. 1287-1288, 2004. [Full Text]
11. FDA Advisory Committee Briefing Document. [S.I.], 2001. Disponível em: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_med.pdf. Acesso em 14/10/2004.
12. LU, H. L. **Statistical reviewer briefing document for the advisory committee**. Disponível em: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_04_stats.doc. Acesso em 14/10/2003.
13. WITTER, J. **Medical officer review**. Disponível em: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf. Acesso em 14/10/2003.
14. MUKHERJEE, D.; NISSEN, S. E.; TOPOL, E. J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. **JAMA**, Chicago, v. 286, p. 954-959, 2001. [Full Text]
15. KONSTAM, M. A. et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. **Circulation**, Dallas, v. 104, p. 2280-2288, 2001. [Full Text]
16. BILAN des effets indésirables des coxibs notifiés en France. **Revue Prescrire**, n. 232, p. 670-675, oct 2002.
17. LAS SUPUESTAS ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. **Butletí Croc**, v. 15, p. 13-15, 2002.
18. GRACIAS a nuestros lectores. **Butletí Groc**, v. 17, p. 1-4, 2004.
19. MAMDANI, M. et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. **Arch Intern Med**, Chicago, n. 163, p. 481-486, 2003. [Full Text]
20. GARNER, S. et al. Rofecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, Issue 1, 2003.
21. CANAS, Martin. Triunfo de la información independiente. Disponível em: <http://www.essentialdrugs.org/efarmacos>. Acesso em 28/12/2004.
22. SCHNITZER, T. J. 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**, London, v. 364, p. 665-674, 2004. [Full Text]

23. FARKOUH, M. E. 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**, London, v. 364, p. 675-684, 2004. [Full Text]
24. MSD home page. Disponível em: <http://www.msd-brazil.com>. Acessado em 28/12/2004.
25. HORTON, R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. **Lancet**, London, v. 364, p. 1995-1996, 2004. [Full Text]
26. DO NOT USE! Lawsuit reveals serious safety problems with the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) valdecoxib (Bextra). **Worst Pills Best Pills News**, v. 10, n. 9, p. 65-68, 2004.
27. OTT, E. et. al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 125, p. 1481-1492, 2003.
28. VALDECOXIB. **WHO Pharmaceuticals Newsletter**, Geneva, n. 6, p.4, 2004 [Full Text]
29. JUNI, P. et. al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. **Lancet**, London, v. 364, p. 2021-2029, 2004. [Full Text]
30. MAMDANI, M. et. al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. **Lancet**, London, v. 363, p. 1751-1756, 2004. [Full Text]
31. TOPOL, E. Failing the public health—rofecoxib, Merck, and the FDA. **N Engl J Med**, Boston, v. 351, p.1707-1709, 2004. [Full Text]
32. FITZGERALD, G. A. Coxibs and cardiovascular disease. **N Engl J Med**, Boston, v. 351, n. 17, p. 1709-1711, 2004. [Full Text]
33. DIEPPE, P. A. et. al. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. **BMJ**, London, v. 329, p. 867-868, 2004. [Full Text]
34. HORTON, R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. **Lancet**, London, v. 364, p. 1995-1996, 2004. [Full Text]
35. VIOXX: an unequal partnership between safety and efficacy. **Lancet**, London, v. 364, p. 1287-88, 2004. [Full Text]
36. FONTANAROSA, P. B.; RENNIE, D.; DEANGELIS, C. D. **Postmarketing Surveillance—Lack of Vigilance, Lack of Trust**. **JAMA**, Chicago, v. 292, p. 2647-2650, 2004. [Full Text]
37. ABBASI, K. Is drug regulation failing? **BMJ**, London, v. 329, p. 0, 2004. [Full Text]
38. MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY. Advice on the use of celecoxib and other selective COX-2. Inhibitors in light of concerns about cardiovascular Safety. Disponível em: <http://www.mhra.gov.uk/news/2004/celecoxibhealthlink201204doc.pdf>. Acessado em: 03/02/2005.
39. CYCLOOXYGENASE-2 inhibitors. Plans to review all medicines in this class. **WHO Pharmaceuticals Newsletter**, Geneva, n. 6, p. 5, 2004. [Full Text]
40. LAPORTE, J-R. Parecoxib y valdecoxib: advertencia de AEMPS en bypass coronario. Disponível em: <http://list.healthnet.org/mailman/listinfo/e-farmacos>. Acessado em 29/12/2004.
41. WOLFE, M. M. Rofecoxib, Merck, and the FDA. **N Engl J Med**, Boston, v. 351, n. 27, p. 2875-2878, 2004 [Full Text]
42. VILLALBA, L.; WITTER, J. Rofecoxib, Merck, and the FDA. **N Engl J Med**, Boston, v. 351, n. 27, p. 2875-2878, 2004 [Full Text]
43. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. Vioxx (rofecoxib) tablets. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/02104252/Vioxx.htm>. Acessado em 28/12/2004.
44. KIM, P. S.; REICIN, A. S. Rofecoxib, Merck, and the FDA. **N Engl J Med**, Boston, v. 351, n. 27, p. 2875-2878, 2004 [Full Text]
45. TOPOL, Eric J. Rofecoxib, Merck, and the FDA. **N Engl J Med**, Boston, v. 351, n. 27, p. 2875-2878, 2004 [Full Text]
46. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Memorandum. February 2001. Disponível em: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b206cardio.pdf>. Acessado em 28/12/2004.
47. TOPOL, Eric J. **Arthritis Medicines and Cardiovascular Events—“House of Coxibs”**. **JAMA**, Chicago, v. 292, n. 24, p. 22-29, dec 2004.
48. GOTTLIEB, S. Warnings issued over COX 2 inhibitors in US and UK. **BMJ**, London, v. 330, p. 9, 2005. [Full Text]
49. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. NIH halts use of COX-2 inhibitor in large cancer prevention trial. **NIH News**. Dec 17, 2004. [Full Text]
50. FDA statement on naproxen. Disponível em: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01148.html>. Acessado em 21/12/2004.

Nº 3 - Antiplatelet: still acetylsalicylic acid?

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2004. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>

E-mail: webmaster.hse@bra.ops-oms.org

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos:

Luiz Carlos Bueno de Lima - Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher e Andry Fiterman Costa

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Fábio Lima Cordeiro - Centro de Documentação(CEDOC)-OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Python Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde

Ministério
da Saúde



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.