



## Antiinflamatórios não-esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2

Lenita Wannmacher\*  
Markus Bredemeier\*\*

### Resumo

Os Inibidores seletivos de cicloxigenase - 2 (COXIB), são antiinflamatórios não-esteróides (AINE), desenvolvidos com o objetivo de manter a eficácia dos representantes não-seletivos, sem sua capacidade de lesar sítios gástricos e renais. Essa vantagem seria farmacodinamicamente explicada pela capacidade de inativar seletivamente a cicloxigenase induzível (COX-2), enzima indutora da síntese de prostaglandinas no local da inflamação, preservando a cicloxigenase constitutiva (COX-1), responsável pela proteção fisiológica exercida por prostaglandinas naqueles sítios. Os COXIB mostraram-se antiinflamatórios relativamente tão eficazes quanto alguns dos AINE não-seletivos, com definido benefício em artrite reumatóide, dismenorréia e dor pós-operatória e benefício provável em osteoartrose. Os COXIB protegeram, na ordem de 50%, contra ulcerações e queixas gastrintestinais por curto prazo (até 6 meses), mas induziram gastropatia e hemorragias petequiais. Estudos têm apontado persistência de dispepsia, dor abdominal, diarreia e lesões renais mesmo com o uso de inibidores seletivos de COX-2. Há sugestão de associação desses medicamentos a eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, trombose, hipertensão arterial, hipertensão sistólica isolada), edema, hepatotoxicidade e distúrbio visual agudo temporário. Seu custo é mais alto que o dos AINE convencionais. Frente às evidências e dúvidas do momento, recomenda-se que a prescrição desses fármacos seja reservada a pacientes de alto risco (idosos, com comorbidade ou história prévia de evento gastrintestinal), nos quais a relação benefício/risco possa ser maximizada.



### Introdução

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE) possuem propriedades analgésica, antiérmica, antiinflamatória e antitrombótica. Inibem a síntese de prostaglandinas - substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório - mediante a inativação de isoenzimas denominadas cicloxigenases constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2). A primeira, presente em sítios gástricos e renais, seria responsável pela síntese de prostaglandinas que ali exercem proteção tecidual. A segunda surge nos locais de inflamação. A inibição de COX-1 por AINE convencionais acarretaria alguns dos efeitos adversos (gastropatia e nefropatia). Os inibidores seletivos de cicloxigenase-2 - meloxicam, nimesulida, etodolaco, celecoxibe, rofecoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, etoricoxibe<sup>1-3</sup> - potencialmente representariam vantagem em relação aos AINE não-seletivos, pois permaneceria a eficácia antiinflamatória, sem o aparecimento dos efeitos adversos conseqüentes à inibição enzimática não-seletiva.

Os AINE são medicamentos para tratamentos sintomáticos inespecíficos, não interferindo na história natural das doenças inflamatórias. Seu uso é muito difundido em todo o mundo e continua a crescer. Em 1995, sua comercialização alcançava a cifra de 2,2 bilhões de dólares, com 73 milhões de prescrições anuais em todo o mundo<sup>4</sup>.

Com o objetivo de reduzir os efeitos indesejáveis de AINE não-seletivos, inibidores seletivos de COX-2 passaram a ser amplamente empregados. O custo desses medicamentos é muito maior que o dos primeiros e o dos analgésicos comuns. A avaliação de custo/benefício deve ser feita para a tomada de decisão de uso, justificado, primordialmente, em pacientes acima de 75 anos (mais propensos às reações digestivas) e nos que têm antecedentes de úlcera ou hemorragia digestiva induzidas por AINE<sup>5</sup>.

Em relação a esses agentes, os principais questionamentos a serem respondidos incluem:

\*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.

\*\*MARKUS BREDEMEIER é professor de Farmacologia Clínica do Curso de Odontologia da Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS; médico e internista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e especialista em Reumatologia. Mestre em Clínica Médica pela UFRGS.

- Há diferença de eficácia antiinflamatória entre AINE não-seletivos e inibidores seletivos de COX-2?
- Os inibidores seletivos de COX-2 definitivamente protegem contra os efeitos indesejáveis gastrintestinais, renais e de intolerância (manifestações de tipo alérgico)?
- Os inibidores seletivos de COX-2 acarretam outros efeitos adversos?
- Qual é seu custo-efetividade?

## Comparação de eficácia antiinflamatória e analgésica (desfecho primário)

No tratamento da **artrite reumatóide**, celecoxibe mostrou eficácia analgésica e antiinflamatória similar à de diclofenaco<sup>6</sup>. O ensaio CLASS<sup>7</sup> (n = 8059 pacientes) comparou celecoxibe, ibuprofeno e diclofenaco na artrite reumatóide, sem mostrar significativa diferença de eficácia entre os agentes. O mesmo ocorreu no estudo VIGOR<sup>8</sup> (n= 8076 pacientes) que comparou rofecoxibe a naproxeno

Em uma revisão sistemática<sup>9</sup> de nove ensaios clínicos randomizados que compararam o celecoxibe com AINE não-seletivo ou placebo, em seguimento de pelo menos 12 semanas, observou-se similar eficácia entre os fármacos testados.

Uma revisão sistemática da Cochrane<sup>10</sup> de cinco ensaios clínicos (n=4465 participantes) comparou celecoxibe a placebo, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno em artrite reumatóide. O inibidor seletivo controlou os sintomas tanto quanto os outros tratamentos ativos. Comparada à do placebo (melhora em 29%), a resposta foi significativamente superior para doses de 200 mg (51%) e 400 mg (52%).

Outra revisão Cochrane<sup>11</sup> avaliou a eficácia de rofecoxibe em duas doses no tratamento de artrite reumatóide, a partir de 2 ensaios clínicos randomizados que o compararam a placebo e a naproxeno. Ambas as doses foram superiores ao placebo, e a maior delas produziu resposta similar à do naproxeno.

Em **osteoartrose de joelho**, um ensaio clínico randomizado e duplo-cego<sup>12</sup> comparou a eficácia analgésica sintomática de rofecoxibe (em duas doses – 25 e 50 mg/dia), celecoxibe e paracetamol durante seis semanas, mostrando que a maior dose de rofecoxibe (50 mg/dia) suplantou os demais medicamentos nos desfechos pesquisados. Em outro estudo, rofecoxibe mostrou-se tão eficaz quanto diclofenaco, ibuprofeno e nabumetona no tratamento de osteoartrose<sup>13</sup>. Segundo Brookes e Day<sup>14</sup>, há evidência de nível 2 de que inibidores de COX-2 reduzam dor e disfunção em osteoartrose.

Em **dismenorréia primária**, um estudo comparativo entre naproxeno e rofecoxibe mostrou similar eficácia entre eles<sup>15</sup>.

Em **dor aguda pós-operatória** de moderada a intensa, parecoxibe (em duas doses, por vias intravenosa e intramuscular) superou o placebo e mostrou similar eficácia com cetorolaco (intramuscular)<sup>16</sup>. O parecoxibe, por via intravenosa, mostrou efeito analgésico superior ao de 4 mg de morfina e semelhante ao de 30 mg de cetorolaco,

após extração de terceiro molar com ressecção óssea e em cirurgias ortopédica e ginecológica<sup>17</sup>, tendo sido recomendado para tratamento agudo de dor pós-operatória.

## Definição de efeito protetor sobre toxicidade gastrointestinal e renal e manifestações de intolerância

A redução dos efeitos indesejáveis gastroduodenais com inibidores seletivos de COX-2 é matéria controversa, dada a qualidade metodológica dos estudos – heterogêneos, de pequena duração, alguns utilizando desfechos endoscópicos<sup>18</sup>.

Um estudo de coorte<sup>19</sup> comparou AINE não-seletivos, diclofenaco mais misoprostol, rofecoxibe ou celecoxibe em relação a taxas de hemorragia gastrointestinal alta em pacientes idosos, expostos e não-expostos a AINE. O estudo mostrou aumento do risco de hemorragia gastrointestinal em curto prazo em usuários de todos os medicamentos testados, exceto celecoxibe (RR=1; IC95% 0,7-1,6). Em uma revisão<sup>10</sup> de cinco ensaios clínicos, realizados em pacientes com artrite reumatóide ou osteoartrose, os diagnósticos de úlceras gastroduodenais diagnosticadas por endoscopia após 12 ou 24 semanas de tratamento surgiram em menor número nos pacientes tratados com celecoxibe, em comparação a diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno. Com o celecoxibe, a incidência de úlceras foi similar à encontrada com placebo.

Um estudo endoscópico<sup>20</sup> de até 24 semanas, comparando rofecoxibe com ibuprofeno, mostrou menor incidência de úlcera gastroduodenal com o uso do primeiro.

Os estudos VIGOR<sup>8</sup> (rofecoxibe *versus* naproxeno) e CLASS<sup>7</sup> (celecoxibe *versus* ibuprofeno e diclofenaco) mostraram redução de efeitos gastrintestinais. No entanto, ambos foram vigorosamente criticados em dois editoriais<sup>21, 22</sup>. O Boletim Groc<sup>23</sup> chama o CLASS de ensaio fantasma, apontando suas falhas. Neste estudo, a incidência de úlceras sintomáticas (desfecho adicionado *a posteriori*) foi menor com celecoxibe ao fim de seis meses de tratamento, mas a incidência de complicações de úlcera (perfuração, obstrução e sangramento) - variável principal inicialmente prevista no estudo - não foi estatisticamente menor. Foram publicados os resultados de seis meses de seguimento, mais favoráveis a celecoxibe, ao invés dos resultados de doze meses que não mostravam diferenças entre os três fármacos (celecoxibe, ibuprofeno e diclofenaco). A introdução de modificações posteriores ao protocolo inicial e a omissão de dados desfavoráveis surgidos há mais longo prazo são ética e metodologicamente reprováveis<sup>23</sup>. Além disso, celecoxibe associou-se a casos de gastropatia e hemorragias petequiais, pelo que o FDA obriga a que haja advertência de risco na ficha técnica do produto<sup>24</sup>.

O FDA (*Food and Drug Administration*, órgão governamental norte-americano que controla a introdução e o uso de medicamentos no país) - não satisfeito com as interpretações de resultados dos estudos Vigor e Class apresentadas pelos autores - publicou sua própria avaliação<sup>25-27</sup>. Sobre o estudo Vigor<sup>8</sup>, os revisores concluíram que a

redução de risco em eventos adversos gastrointestinais relevantes não se traduziu de modo geral em vantagem de rofecoxibe sobre naproxeno<sup>25</sup>. Apesar de não haver diferença na mortalidade geral, foi observado maior número de eventos adversos graves e trombóticos e de suspensão de tratamento devida a hipertensão arterial sistêmica nos pacientes que receberam rofecoxibe (Tabela 1). Sobre o estudo CLASS<sup>7</sup>, os revisores concluíram que a análise dos resultados ao fim de 12 meses (de acordo com o protocolo originalmente previsto) não mostrava vantagem de celecoxibe sobre diclofenaco com relação ao desfecho primário do estudo (complicações de úlceras gastroduodenais)<sup>26,27</sup> (Tabela 2). Os revisores do CLASS não chegaram a conclusões definitivas sobre a vantagem do celecoxibe com relação ao desfecho secundário (complicações de úlceras ou úlceras sintomáticas) e em pacientes não-usuários de ácido acetilsalicílico.

Em análise de subgrupo do estudo VIGOR, Laine e colaboradores<sup>28</sup> observaram que em pessoas idosas sem fatores de risco a taxa de eventos gastrointestinais com rofecoxibe foi a mesma (2 por 1,000 pessoas-ano) da encontrada em não-usuários de quaisquer AINE (controles em uma comunidade de idosos). O benefício foi maior em grupos de alto risco, o que motivou a diretriz de seu uso nos Estados Unidos em 2003.

Em 2003, os mesmos autores fizeram análise *post-hoc* do estudo Vigor quanto a eventos graves em trato gastrointestinal inferior, cuja taxa por 100 pacientes-ano foi 0,41 com rofecoxibe e 0,89 com naproxeno ( $P=0,032$ ). Logo, aqueles eventos foram 54% menos frequentes com o uso de rofecoxibe<sup>29</sup>.

Em revisão da Cochrane<sup>10</sup>, sugere-se que os benefícios dos inibidores seletivos de COX-2 sejam menos evidentes além de seis meses, e que celecoxibe não ofereça benefício adicional aos pacientes que recebem baixa dose de ácido acetilsalicílico como prevenção cardiovascular.

Em revisão sistemática<sup>9</sup> de nove ensaios clínicos randomizados que compararam celecoxibe com AINE ou placebo, em seguimento de pelo menos doze semanas, observou-se redução significativa de abandono de tratamento por eventos gastrointestinais (46% menor), de incidência de úlceras detectadas endoscopicamente (71% menor) e de sintomas de doença péptica (39% menor).

Uma metanálise<sup>13</sup> de oito ensaios clínicos com mais de 5000 pacientes com artrose evidenciou que o tratamento por doze meses com rofecoxibe associou-se a menor incidência acumulada de desfecho conjunto de úlcera sintomática, perfuração e hemorragia alta, comparativamente a ibuprofeno, diclofenaco e nabumetona.

**Tabela 1: Resultados da comparação dos parâmetros de segurança de rofecoxibe e naproxeno no estudo VIGOR, de acordo com a revisão feita pelo FDA\*. (Adaptada da referência 25)**

	Rofecoxibe 50 mg N=4047	Naproxeno 1000 mg N=4029	P†
Complicações de doença péptica ou úlceras sintomáticas	2,08	4,49	<0,001
Complicações de doença péptica	0,59	1,37	0,005
Mortalidade	0,81	0,55	0,329
Eventos adversos graves	14,01	11,67	0,016
Eventos trombóticos graves	1,67	0,70	0,002
Suspensão do tratamento por hipertensão arterial sistêmica	1,04	0,24	<0,001

\*Os valores representam a incidência cumulativa em 100 pacientes no período de um ano. †Probabilidade de erro alfa.

**Tabela 2: Resultados da comparação da incidência do desfecho primário do estudo CLASS (complicações de úlceras) aos 12 meses de duração do estudo, de acordo com a revisão feita pelo FDA\*. (Adaptada da referência 26)**

	Celecoxibe 800 mg N=3987	Diclofenaco 150 mg N=1996	Ibuprofeno 2400 mg N=1985	P†
Complicações de úlceras de úlceras na definição alternativa sugerida pelo FDA	0,43	0,50	0,55	0,450
	0,43	0,25	0,45	NS‡

\*Os valores representam a incidência cumulativa em 100 pacientes no período de um ano. †Probabilidade de erro alfa (celecoxibe versus diclofenaco versus ibuprofeno). ‡Diferença não significativa estatisticamente.

Embora a diferença seja estatisticamente significativa, questiona-se se benefício tão discreto justifica o uso clínico de inibidores seletivos de COX-2 em detrimento de AINE não-seletivos<sup>10</sup>.

Em revisão da Cochrane<sup>11</sup>, o rofecoxibe causou menos eventos gastrintestinais que o naproxeno.

Segundo Emery<sup>30</sup>, os estudos têm apontado persistência de dispepsia, dor abdominal, diarreia e lesões renais mesmo com o uso de inibidores seletivos de COX-2.

Pacientes com asma induzida por ácido acetilsalicílico têm intolerância cruzada com AINE. Estudos testando rofecoxibe<sup>31,32</sup> e celecoxibe<sup>33,34</sup> em número relativamente grande de pacientes asmáticos sensíveis a ácido acetilsalicílico sugerem que esses fármacos sejam seguros nesse contexto. Nettis e colaboradores<sup>35</sup> e Pacor e colaboradores<sup>36</sup> testaram rofecoxibe em 139 e 104 pacientes com história prévia de alergia cutânea aos AINE, respectivamente. Observou-se somente reação leve em um participante do primeiro estudo citado<sup>35</sup>. No entanto, Kruse e colaboradores<sup>37</sup> observaram reações em dois de nove pacientes com história prévia de intolerância aos AINE após o uso de rofecoxibe. Portanto, recomenda-se cautela na prescrição de inibidores seletivos de COX-2 para pacientes com reações prévias aos AINE. Deve ser também lembrado que celecoxibe e valdecoxibe são sulfonamidas, devendo ser evitados em pacientes alérgicos às sulfas.

## Sugestão de indução de outros efeitos adversos

Como são produtos relativamente novos, seus efeitos de longo prazo em outros sistemas são pouco conhecidos, sendo prudente atentar para efeitos adversos inesperados como infarto do miocárdio e trombose<sup>5</sup>. Os ensaios CLASS<sup>7</sup> e VIGOR<sup>8</sup> enfocaram toxicidade gastrintestinal, sem mencionar outras reações adversas graves<sup>47</sup>. No primeiro não houve diferença significativa entre os agentes testados em relação ao risco de desenvolver desfecho conjunto (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular). O estudo VIGOR evidenciou incidência significativamente menor de infarto do miocárdio no grupo naproxeno (50 eventos) em comparação ao grupo rofecoxibe (111 eventos), duplicando o risco relativo (RR=2,38) com esse fármaco.

Ante as dúvidas surgidas quanto à associação entre infarto agudo de miocárdio e uso dos inibidores seletivos de COX-2, bem como de possível efeito cardioprotetor de naproxeno, Mamdani e colaboradores<sup>39</sup> compararam os efeitos de celecoxibe, rofecoxibe, naproxeno e outro AINE não-seletivo em 100.000 indivíduos com 66 anos ou mais. Não encontraram diferenças entre os medicamentos pesquisados em relação ao surgimento de infarto agudo de miocárdio.

Uma revisão Cochrane<sup>11</sup> que comparou rofecoxibe a naproxeno evidenciou maior associação entre o uso de primeiro e o risco aumentado de evento cardiovascular e infarto do miocárdio não-fatal.

Uma revisão sistemática<sup>40</sup> que comparou a ocorrência de eventos trombóticos em 28.000 pacientes - randomizados para rofecoxibe, placebo e AINEs não-seletivos - não imputou mais eventos ao inibidor seletivo de COX-2.

Em uma revisão sistemática<sup>41</sup> de quatro ensaios clínicos randomizados que compararam inibidores de COX-2 com placebo e outros AINE não-seletivos, observou-se risco aumentado para eventos cardiovasculares com os primeiros.

Fleming<sup>42</sup> comenta que a maioria dos estudos tem pequena duração, não permitindo a detecção de infarto do miocárdio. Mas menciona os resultados de metanálise<sup>43</sup> de 14 ensaios clínicos randomizados (somando 18.439 participantes) que evidenciou a indução de hipertensão arterial, comprovado fator de risco para eventos coronarianos. Sugere que isso ocorra mais com rofecoxibe do que com o celecoxibe, como mostraram os estudos comparativos com placebo. Já nas comparações com outros antiinflamatórios, essa diferença não foi conclusiva.

Whelton<sup>44</sup> assinala a associação de edema e hipertensão arterial sistólica a doses terapêuticas de celecoxibe e rofecoxibe, dadas a idosos com osteoartrose. O segundo agente associa-se mais a esses efeitos adversos.

Segundo Jones<sup>45</sup>, presentemente não há dados que permitam fazer um balanço entre efeitos positivos e reações adversas dos inibidores seletivos de COX-2.

Em novembro de 2003, Coulter e colaboradores<sup>46</sup> relatam sete casos em que se associa distúrbio visual grave e temporário ao uso de celecoxibe e rofecoxibe em programa de monitoramento de fármacos recentemente introduzidos na Nova Zelândia, o qual data de 2000. Dois relatos ocorreram em idosos, em uso de doses convencionais dos fármacos, após uma semana do início do tratamento. As manifestações corresponderam a perda temporária de visão e visão borrada. A recuperação ocorreu em um a dois dias após suspensão dos medicamentos. Os dados do *WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring* contém 230 relatos de distúrbios visuais com celecoxibe e 244, com rofecoxibe. Tais manifestações também foram relatadas em associação com uso de AINE não seletivos.

O *National Institute for Clinical Excellence*<sup>47</sup> (Reino Unido) propõe que a prescrição desses fármacos seja reservada a pacientes de alto risco, para que custo-efetividade possa ser maximizado. Mais informações são necessárias para que prescritores adotem decisões racionais, particularmente em idosos, nos quais é comum a presença de comorbidade.

## Conclusão

Há limitações metodológicas nos estudos sobre esta classe de antiinflamatórios, o que tem dado margem a inúmeras controvérsias. Além disso, muitos dos autores de ensaios clínicos e revisões apresentam conflitos de interesses por estarem ligados aos fabricantes desses fármacos<sup>48</sup>. O uso de inibidores seletivos de COX-2 deve ser cauteloso, requerendo atenção para a ocorrência de efeitos adversos inesperados.

Como a maioria das pessoas que recebe AINE nunca desenvolve úlcera, não está claro se os potenciais benefícios compensam o maior custo dos inibidores de COX-2. Em um estudo de custo-efetividade<sup>49</sup>, os autores estimaram que o benefício desses fármacos só era aceitável para o grupo de pacientes com história de úlcera sangrante prévia ao tratamento. Para serem custo-efetivos quando administrados a pacientes com artrite em geral, inibidores de COX-2 necessitariam ter seu preço reduzido a um décimo dos valores médios atuais.

### Quadro 1: Evidências contemporâneas sobre inibidores seletivos de cox-2

- Apresentam eficácia analgésico-antiinflamatória relativamente similar à de alguns dos demais AINE.
- Causam menos complicações gastrintestinais associadas.
- Recomendam-se para idosos e pacientes que apresentam maior risco de ulceração e sangramento digestivo ou intolerância aos AINE não-seletivos.
- Não substituem o ácido acetilsalicílico usado como antiplaquetário na prevenção secundária de eventos trombóticos.
- Alguns estudos sugerem aumento de cardiotoxicidade associado ao uso, necessitando-se de mais pesquisas para chegar a conclusão mais definitiva.
- Os COXIB podem trazer complicações a indivíduos hipertensos, pois podem interferir com o controle da pressão arterial.

## Referências Bibliográficas

1. ROBERTS, II L. J.; MORROW, J. D. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G., eds. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 10 ed. New York: McGraw Hill, 2001. p. 687-731.
2. VANE, J. R.; BOTTING, R. M. New insights in the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflam Res**, [S.l.], 44, n. 4, p. 1-10, jan 1995.
3. CHEER, S.M.; GOA, K. L. Parecoxib (parecoxib sodium). **Drugs**, [S.l.], v. 61, n. 8, p. 1133-1141, 2001.
4. SIMON, L. S. Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Curr Opin Rheumatol**, [S.l.], v. 7, n. 3, p. 159-166, may 1995.
5. TOXICIDAD gastrointestinal de los inibidores de la COX-2: celecoxib y rofecoxib. **Butletí Groc**, [S.l.], v. 13, p. 8-10, 2000.
6. EMERY, P. et. al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. **Lancet**, Washington, v. 354, n. 9296, p. 2106-2111, dec 1999.
7. 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**, [S.l.], v. 284, n. 10, p.1247-1255, sep 2000.
8. 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**, [S.l.], v. 343, n. 21, p. 1520-1528, nov 2000.
9. DEEKS, J. J.; SMITH, L. A.; BRADLEY, M. D. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. **BMJ**, [S.l.], v. 325, n. 7365, p. 619-623, sep 2002.
10. GARNER, S. et. al. Celecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 1, 2003.
11. GARNER, S. et. al. Rofecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 1, 2003.
12. GEBHA, G. P. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. **JAMA**, [S.l.], v. 287, n. 1, p. 64-71, jan 2002.
13. SCOTT, L. J.; LAMB, H. M. Rofecoxib. **Drugs**, [S.l.], v. 58, n. 3, p. 499-505, sep 1999.
14. BROOKES, P. M.; DAY, R. O. COX-2 inhibitors. **MJA**, [S.l.], v. 173, p. 433-436, 2000.
15. MORRISON, B. W. et. al. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhoea: a randomized controlled trial. **Obstet Gynecol**, [S.l.], v. 94, n. 4, p. 504-508, oct 1999.
16. DANIELS, S. E. et. al. A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. **Clin Ther**, [S.l.], v. 23, n. 7, p. 1018-1031, jul 2001.
17. CHEER, S. M.; GOA, K. L. Parecoxib (parecoxib sodium). **Drugs**, [S.l.], v. 61, n. 8, p. 1133-1141, 2001.
18. CELECOXIB for Arthritis. **Med Lett Drugs**, [S.l.], v. 41, n. 1045, p. 11-12, jan 1999.
19. MAMDANI, M. et. al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. **BMJ**, [S.l.], v. 325, n. 7365, p. 624-629, sep 2002.
20. LAINE, L. et. al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 117, n. 4, p. 776-783, oct 1999.
21. JÜNI, P.; RUTJES, A. W. S.; DIEPPE, P. A. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs? **BMJ**, [S.l.], v. 324, n.7349, p. 1287-1288, jun 2002.
22. BOERS, M. Seminal pharmaceutical trials: maintaining masking in analysis. **Lancet**, Washington, v. 360, n. 9327, p. 100-101, jul 2002.

23. LAS SUPUESTAS ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. **Bulletin Groc**, [S.l.], v. 15, p. 13-15, 2002. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg154.02e.pdf>
24. MOHAMMED, S.; CROOM, D. W. Gastropathy due to celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 340, n. 25, p. 2005-2006, jun 1999.
25. FDA Advisory Committee Briefing Document. [S.l.], 2001. Disponível em: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_03\\_med.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_med.pdf). Acesso em 14 out 2003.
26. LU, Hong Laura. **Statistical reviewer briefing document for the advisory committee**. Disponível em: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_04\\_stats.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_04_stats.doc). Acesso em: 14 out 2003.
27. WITTER, J. **Medical officer review**. Disponível em: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_03\\_med.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf). Acessado em 14 out 2003.
28. LAINE L. et. al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 123, n. 4, p. 1006-1012, oct 2002.
29. LAINE L. et. al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 124, n. 2, p. 288-292, feb 2003.
30. EMERY, P. Cyclooxygenase-2: a major therapeutic advance? **Am J Med**, v. 110, Suppl. 1A, p. S42-S45, jan 2001.
31. STEVENSON, D. D.; SIMON, R. A. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. **J Allergy Clin Immunol**, [S.l.], v. 108, n. 1, p. 47-51, jul 2001.
32. MARTIN-GARCIA, C. et al. Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. **Chest**, [S.l.], v. 121, n. 6, p. 1812-1817, jun 2002.
33. WOESSNER, K. M.; SIMON, R. A.; STEVENSON, D. D. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. **Arthritis Rheum**, [S.l.], v. 46, n. 8, p. 2201-2206, aug 2002.
34. DAHLEN, B.; SZCZELIK, A.; MURRAY, J. J. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance: the celecoxib in aspirin-intolerant Asthma Study Group. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 344, n. 2, p. 142, jan 2001.
35. NETTIS, E. et. al. Tolerability of rofecoxib in patients with cutaneous adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Ann Allergy Asthma Immunol**, [S.l.], v. 88, n. 2, p. 331-334, mar 2002.
36. PACOR, M. L. et. al. Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Clin Exp Allergy**, [S.l.], v. 32, n. 3, p. 397-400. mar 2002.
37. KRUSE, R.; RUZICKA, T.; GREWE, M. Intolerance reactions due to the selective cyclooxygenase type II inhibitors rofecoxib and celecoxib. Results of oral provocation tests in patients with NSAID hypersensitivity. **Acta Derm Venereol**, [S.l.], v. 83, n. 3, p. 183-185, 2003.
38. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The COX-2 inhibitors. **WHO Drug Information**, Geneve, v. 16, n. 1, p. 12-14, 2002.
39. 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**, [S.l.], v. 163, n. 4, p. 481-486, feb 2003.
40. KONSTAM, M. A. et. al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. **Circulation**, [S.l.], v. 104, n. 19, p. 2280-2288, nov 2001.
41. MUKHERJEE, D.; NISSEN, S. E.; TOPOI, E. J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. **JAMA**, [S.l.], v. 286, n. 8, p. 954-959, aug 2001.
42. FLEMING, M. Cardiovascular events and COX-2 inhibitors. **JAMA**, [S.l.], v. 286, n. 22, p. 2808, dec 2001.
43. RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE HEALTH SOLUTIONS. **Therapeutic comparison of selective COX-2 inhibitors**: executive summary. [S.l.], 2001. Disponível em: <http://www.rxintelligence.com/reports/RxIntelligence-Executive-Summary-Cox2-Therapeutic-Comparison.pdf>. Acesso em: 14 out 2003.
44. WHELTON, A. COX-2-specific inhibitors and the kidney: effect on hypertension and oedema. **J Hypertens**, [S.l.], v. 20, Suppl 6, p. S31-S35, sep 2002.
45. JONES, R. Efficacy and safety of COX 2 inhibitors. **BMJ**, [S.l.], v. 325, n. 7365, p. 607-608, sep 2002.
46. COULTER, D. M.; CLARCK, D. W. J.; SAVAGE, R. L. Celecoxib, rofecoxib, and acute temporary visual impairment. **BMJ**, [S.l.], v. 327, p. 1214-1215, 2003.
47. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. **Guidance on the use of cycle-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis**. London: NHS Executive, 2001.
48. Bandolier, n. 109, mar 2003. Disponível em: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band109/b109.html>. Acesso em: 07 out 2003.
49. SPIEGEL, B. M. R., et. al. The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. **Ann Intern Med**, [S.l.], v. 138, n. 10, p. 795-806, may 2003.

### Nº 3 - Obesidade: evidências e fantasias

© 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](mailto:webmaster.hse@bra.ops-oms.org)

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/PMS

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica:

Norberto Rech - Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

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

Normalização: 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.



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.