

# Celecoxibe e rofecoxibe: eficácia e segurança dos inibidores selectivos da Cox-2 comparativamente aos AINEs não selectivos

JOANA RIBEIRO LÉRIAS\*

## RESUMO

**Objectivos:** Rever as publicações mais recentes, no âmbito da eficácia e segurança dos inibidores selectivos da COX-2, de modo a elucidar uma possível vantagem terapêutica desta classe relativamente aos AINEs não selectivos.

**Métodos:** Efectuou-se uma pesquisa sistemática das bases de dados electrónicas Medline e IDIS (1999-2003) e avaliaram-se artigos relevantes, que cumprissem os seguintes critérios de inclusão: (1) avaliassem eficácia comparativa do celecoxibe e/ou rofecoxibe relativamente a um ou mais AINEs não selectivos; ou (2) avaliassem efeitos adversos destes fármacos a nível gastrointestinal, renal ou cardiovascular; (3) fossem estudos realizados em seres humanos; (4) fossem de selecção aleatória e duplamente cegos (no caso dos estudos experimentais); (5) estivessem publicados em língua inglesa.

**Conclusões:** As publicações mais recentes indicam que os inibidores selectivos da COX-2 demonstram eficácia analgésica, anti-inflamatória e antipirética, e segurança renal e cardiovascular, comparáveis às dos AINEs não selectivos. A sua única vantagem reside no melhor perfil de segurança gastrointestinal. No entanto, devido ao seu elevado custo, apenas parece haver justificação para substituir os AINEs não selectivos pelos inibidores selectivos da COX-2, em prática clínica, no caso de doentes de alto risco gastrointestinal. No entanto, devido à escassez de dados em doentes de risco GI, renal e cardiovascular, a terapêutica com estes fármacos deverá ser instituída com cautela, até estar disponível informação mais completa. Também será conveniente efectuar estudos de eficácia e segurança comparativa entre celecoxibe e rofecoxibe.

**Palavras-Chave:** Celecoxibe; Rofecoxibe; Eficácia de Tratamento; Segurança; AINEs; Inibidores da Ciclooxigenase-2.

## INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) são um grupo quimicamente heterogêneo de substâncias com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas<sup>1</sup>. São usados no alívio de dores de variada ordem, e são prescritos para alívio de sintomas em

doenças músculo-esqueléticas, tais como Artrite Reumatóide (AR) e Osteoartrite (OA)<sup>2</sup>. Encontram-se entre os agentes terapêuticos mais usados actualmente, com aproximadamente \$2 bilhões gastos nos Estados Unidos em AINEs de prescrição obrigatória<sup>3</sup>. Apesar da sua utilidade terapêutica, graves complicações gastrointestinais são comuns no decorrer da sua utilização. Embora o risco de ocorrência em cada indivíduo seja baixo, o alastrar do uso destes medicamentos traduz-se

num relevante problema de saúde pública<sup>4</sup>. Nos Estados Unidos, estima-se que 107.000 doentes são hospitalizados (com um valor estimado de \$15.000 a \$20.000 por hospitalização<sup>5</sup>), e que 16.500 morrem todos os anos devido a complicações ulcerativas relacionadas com o consumo de AINEs<sup>5,6</sup>.

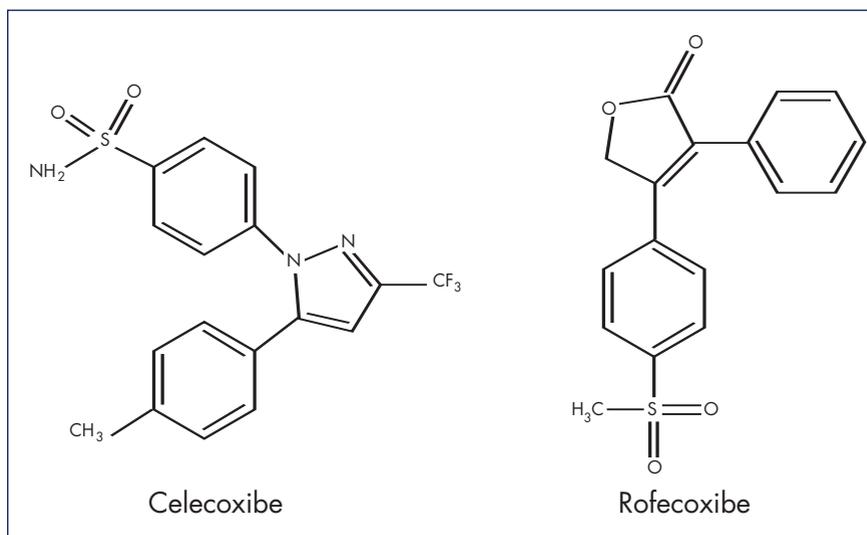
Outro estudo recente revelou que, no Reino Unido, aproximadamente 2.000 doentes morrem por ano, devido a úlceras e perfuração GI (Gastrointestinal) induzidas por AINEs<sup>7</sup>.

\*Farmacêutica  
Farmácia Bonfim – Setúbal

Idade avançada, e historial clínico de úlcera péptica são factores de risco importantes no desenvolvimento das referidas complicações<sup>7</sup>.

Os AINEs exercem a sua acção anti-inflamatória através da inibição da enzima ciclooxigenase (COX), que medeia a síntese de várias substâncias, entre as quais as prostaglandinas pró-inflamatórias<sup>8</sup>. Existem duas isoformas da enzima COX: COX-1 e COX-2<sup>8-10</sup>. A enzima COX-1 é de expressão constitutiva na maioria dos tecidos, e exerce funções homeostáticas de protecção da mucosa gástrica, activação plaquetar, funções renais e diferenciação de macrófagos. A COX-2 é de expressão regulada, que é muito restrita em condições basais. No entanto, é marcadamente induzida em resposta a estímulos patológicos e fisiológicos. Encontra-se aumentada em situações de inflamação, dor, febre e proliferação desregulada<sup>9</sup>, mas também na reparação tecidual, em processos reprodutivos, em funções renais normais<sup>9</sup>, no metabolismo ósseo, e na protecção vascular<sup>8</sup>.

Os AINEs não selectivos inibem quer a COX-1 como a COX-2, daí a sua acção benéfica em locais de inflamação e o referido risco de potenciais efeitos adversos a nível GI, uma vez que as prostaglandinas produzidas a nível gástrico têm acção protectora da mucosa<sup>3</sup>. O desenvolvimento de AINEs que inibem preferencialmente a COX-2 (conhecidos genericamente como «coxibes»<sup>11</sup>) trouxe a promessa do alívio da dor e inflamação sem os efeitos adversos decorrentes do bloqueio da COX-1<sup>3</sup>. Celecoxibe e rofecoxibe, aprovados nos Estados Unidos pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 1998 e 1999, respectivamente<sup>12</sup>, são os primeiros membros desta nova classe de fármacos, os inibidores selectivos da COX-2<sup>5</sup> (ver figura 1).



**Figura 1.** Estrutura química do Celecoxibe e Rofecoxibe

O celecoxibe foi aprovado para tratamento de OA e AR, e o rofecoxibe para o tratamento de OA e dor músculo-esquelética aguda<sup>13</sup>.

Em 2001, nos Estados Unidos, o Celebrex<sup>®</sup> (celecoxibe) e o Vioxx<sup>®</sup> (rofecoxibe) foram, respectivamente, o quinto e o oitavo medicamentos mais vendidos em farmácias comunitárias, o que corresponde a um custo global para os consumidores de, respectivamente, \$2,387.2 milhões e \$2,026.2 milhões<sup>14,15</sup>. As vendas destes dois medicamentos correspondem a 1,5% (Celebrex<sup>®</sup>) e a 1,3% (Vioxx<sup>®</sup>) do total de vendas de medicamentos no mesmo ano. No global, estes dois medicamentos equivalem a 61,7% do total de vendas de antiartríticos<sup>14</sup>.

Dados preliminares, analisados em artigos de revisão de 1999, indicam que os inibidores selectivos da COX-2 possuem a mesma eficácia analgésica e anti-inflamatória dos AINEs não selectivos, com melhor perfil de segurança GI<sup>4,16-21</sup>. Alguns estudos também revelam uma melhoria na qualidade de vida em doentes de OA tratados com estes fárma-

cos<sup>21</sup>. No entanto, estes artigos referem a necessidade de estudos de eficácia e segurança a longo prazo, e estudos em prática clínica.

Apesar de todo o entusiasmo inicial, não é ainda claro se ele é, de facto, justificado.<sup>3,22</sup> Sendo os gastos com esta nova classe de fármacos tão elevados, torna-se premente avaliar estudos actuais, de modo a averiguar se existe realmente vantagem terapêutica em substituir, na prática clínica, os AINEs não selectivos pelos inibidores selectivos da COX-2.

Este artigo tem como objectivo rever as publicações mais recentes, no âmbito da eficácia e segurança dos inibidores selectivos da COX-2 celecoxibe e rofecoxibe, de modo a elucidar a existência ou não de vantagem terapêutica desta classe relativamente aos AINEs não selectivos.

## MÉTODOS

### Estratégia de Pesquisa

Foi levada a cabo uma pesquisa de artigos publicados que avaliassem a eficácia e segurança dos inibidores

selectivos da COX-2, celecoxibe e rofecoxibe, relativamente aos AINEs não selectivos. Efectuou-se uma pesquisa sistemática das bases de dados electrónicas *Medline* e *Iowa Drug Information System* (IDIS), entre os anos de 1999 e 2003. Os artigos correspondentes aos resumos encontrados na *Medline* foram posteriormente pesquisados na base de dados IDIS/Web.

As palavras-chave usadas na pesquisa foram: «cox-2», «cyclooxygenase-2», «cox-2 inhibitor», «cyclooxygenase-2 inhibitor», «cox-2 selective inhibitor»; «cyclooxygenase-2 selective inhibitor», «celecoxib», «rofecoxib», e também «safety» ou «efficacy» combinadas com «celecoxib» ou «rofecoxib».

Por fim, pesquisaram-se também algumas referências bibliográficas relevantes, encontradas nos artigos analisados.

### Seleção dos Estudos

Foram seleccionados os estudos que cumprissem os seguintes critérios de inclusão: (1) avaliassem eficácia comparativa do celecoxibe e/ou rofecoxibe relativamente a um ou mais AINEs não selectivos; ou (2) avaliassem efeitos adversos destes fármacos a nível gastrointestinal, renal ou cardiovascular; (3) fossem estudos realizados em seres humanos; (4) fossem de selecção aleatória e duplamente cegos (no caso dos estudos experimentais); (5) estivessem publicados em língua inglesa; e (6) fossem artigos de investigação, artigos de revisão ou meta-análises publicados entre 1999 e 2003. Não foram colocadas outras restrições quanto à dimensão e tipo de estudo.

## CORPO DA REVISÃO

### Eficácia

A eficácia do coxibes no tratamento

de AR foi desde logo assumida, devido à elevada expressão da enzima COX-2 no líquido sinovial em situações inflamatórias<sup>11</sup>. Deste modo, seria de esperar que fossem muito efectivos nesta situação. No entanto, também a COX-1 tem elevada expressão no líquido sinovial, o que sugere teoricamente uma eficácia semelhante à dos AINEs não selectivos. Uma questão mais relevante seria no tratamento de OA, já que a componente inflamatória desta doença é variável, e os AINEs não estão reconhecidos como tratamento de primeira linha<sup>11</sup>. Apresentam-se, em seguida, os estudos analisados nestas duas situações clínicas, e é também analisada a eficácia analgésica e antipirética destes fármacos.

### Eficácia em artrite reumatóide

Num estudo realizado em 655 doentes, ao longo de 24 semanas, celecoxibe (200 mg, duas vezes ao dia) e diclofenac de libertação prolongada (75 mg, duas vezes ao dia), mostraram actividade analgésica e anti-inflamatória semelhante em AR activa<sup>23</sup>.

Quanto ao rofecoxibe, num estudo realizado em 658 doentes de AR, durante oito semanas, foi demonstrada eficácia clínica e estatisticamente significativa no tratamento de AR com 25 mg/dia ( $P=0,025$ ) e 50 mg/dia ( $P=0,001$ ) de rofecoxibe<sup>24</sup>. Uma dose de 5 mg/dia não diferiu significativamente do placebo. A diferença entre os grupos a tomar 25 mg/dia e 50 mg/dia de rofecoxibe não foi estatisticamente significativa, o que sugere que a eficácia do rofecoxibe nesta situação clínica não seja dose-dependente. A eficácia clínica começou a evidenciar-se ao fim de duas semanas e manteve-se ao longo das oito semanas do estudo.

### Eficácia em osteoartrite

Num estudo efectuado com celecoxi-

be, 1.004 doentes com OA do joelho em fase aguda foram seleccionados aleatoriamente para receber várias doses de celecoxibe (50 mg, 100 mg, ou 200 mg, duas vezes ao dia), naproxeno (500 mg duas vezes ao dia) ou placebo, durante oito semanas. Celecoxibe revelou-se melhor que o placebo e comparável ao naproxeno no melhoramento do estado funcional dos doentes<sup>25</sup>.

Estes resultados foram confirmados em dois outros estudos, igualmente em doentes de OA do joelho em fase aguda<sup>26,27</sup>. Ambos decorreram durante 12 semanas, e com aproximadamente 1.000 doentes. No primeiro, as doses comparadas foram naproxeno 500 mg duas vezes ao dia, placebo, e celecoxibe nas doses de 100 mg, 200 mg e 400 mg duas vezes ao dia, tendo o celecoxibe se mostrado superior ao naproxeno<sup>26</sup>. No entanto, apenas 60% dos doentes completaram o estudo. As melhorias em sinais e sintomas foram determinadas com base no *WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Osteoarthritis Index*. Os parâmetros englobados nesta escala estão relacionados com a dor (em várias situações do dia-a-dia), rigidez nas articulações (ao levantar, e em descanso durante o dia) e capacidades funcionais do doente (em várias actividades diárias comuns). No segundo estudo, celecoxibe (100 mg e 200 mg duas vezes ao dia), mostrou novamente eficácia semelhante ao naproxeno (500 mg duas vezes ao dia), e com um perfil de tolerância semelhante ao do placebo<sup>27</sup>. Celecoxibe 50 mg duas vezes ao dia mostrou eficácia quase nula. Tal como nos estudos em doentes de AR, a actividade anti-inflamatória e analgésica máximas foram atingidas ao fim de duas semanas, tendo-se mantido até ao final do período de observação.

Relativamente ao rofecoxibe, um estudo realizado durante seis semanas, em 219 doentes de OA do joelho, revelou que, nas doses de 25mg/dia e 125mg/dia, o fármaco mostrou ser significativamente superior ao placebo ( $P \leq 0,001$ ) em todos os parâmetros de eficácia em estudo<sup>28</sup> (WOMAC e apreciação do doente quanto à dor artrítica). As melhorias foram verificadas ao fim de uma semana e mantiveram-se ao longo das seis semanas de estudo. Não se verificou, no entanto, diferença significativa de eficácia entre as duas doses administradas. Também não se verificaram diferenças relevantes na segurança das duas doses relativamente ao placebo. No entanto, a dose de 125 mg mostrou provocar alterações no balanço hidroelectrolítico.

Também se encontram publicados estudos de eficácia comparativa com AINEs não selectivos. Rofecoxibe 12,5mg/dia e 25mg/dia mostraram eficácia clínica comparável a diclofenac 50 mg/três vezes ao dia, em doentes de OA do joelho e da anca<sup>29</sup>. O estudo decorreu durante um ano, em 784 doentes. Este estudo apresenta a limitação de não ter incluído um grupo placebo, mas tal seria difícil em doentes de OA, num período de tempo tão alargado.

A eficácia do rofecoxibe também foi demonstrada face ao ibuprofeno. Num estudo de seis semanas, em 809 doentes de OA do joelho e anca, rofecoxibe 12,5 mg/dia e 25 mg/dia demonstrou eficácia clínica superior ao placebo e comparável à do ibuprofeno 800 mg/três vezes ao dia, de acordo com os parâmetros estudados (WOMAC, apreciação global do doente, e apreciação global do investigador)<sup>30</sup>. A incidência de efeitos adversos não mostrou ser significativamente diferente entre os grupos de tratamento ( $p > 0,05$ ).

Foi apenas encontrado um estudo que comparasse directamente a eficácia do celecoxibe e rofecoxibe no alívio dos sintomas de OA. Foi realizado durante seis semanas, em 382 doentes de OA do joelho, e os regimes de tratamento em estudo foram rofecoxibe 12,5 e 25 mg/dia, celecoxibe 200 mg/dia e paracetamol 4.000mg/dia<sup>31</sup>. Os parâmetros considerados pertencem à escala WOMAC (dor nocturna, dor ao andar, dor em descanso, rigidez matinal). Os autores concluíram que a ordem de eficácia dos regimes em estudo foi: rofecoxibe 25 mg/dia > rofecoxibe 12,5 mg/dia = celecoxibe 200 mg/dia > paracetamol 4.000 mg/dia.

#### **Eficácia na dor pós-extracção dentária**

Um estudo recente, em 174 doentes, avaliou a eficácia analgésica global, e tempo necessário para atingir a analgesia, do celecoxibe (200 mg, dose única) e ibuprofeno (400mg/três vezes ao dia), após extracção dentária<sup>32</sup>. Quer o ibuprofeno como o celecoxibe se mostraram superiores ao placebo, mas o ibuprofeno mostrou ser significativamente mais eficaz que o celecoxibe no alívio da dor ( $p < 0,001$ ) excepto na altura anterior à administração da dose seguinte. O ibuprofeno também demonstrou demorar menos tempo a exercer a sua acção analgésica.

No modelo da dor pós-extracção dentária (extracção de um ou mais molares), é mais frequente encontrar estudos publicados relativamente à eficácia do rofecoxibe que à do celecoxibe.

Morrison e colaboradores demonstraram que o rofecoxibe era igualmente eficaz ao ibuprofeno nesta situação<sup>33</sup>. Num regime de dose única de 50 mg, em 151 doentes, o rofecoxibe apresentou efeitos anal-

gésicos, tempo de início de acção analgésica e pico no alívio da dor, comparáveis aos do ibuprofeno 400 mg. No entanto, a duração do efeito analgésico mostrou ser significativamente maior ( $p < 0,001$ ) para o rofecoxibe 50 mg (24 horas) que para o ibuprofeno 400 mg (oito horas).

Num estudo semelhante, em 104 doentes, mas no qual as doses de rofecoxibe administradas foram de 50 mg e 500 mg, os autores concluíram que o rofecoxibe tinha efeito analgésico significativamente superior ao placebo ( $p < 0,001$ ) e comparável ao do ibuprofeno 400 mg<sup>34</sup>. Um alívio aceitável da dor foi atingido ao fim de uma a cinco horas (rofecoxibe 50 mg), uma a duas horas (rofecoxibe 500 mg) e uma a duas horas (ibuprofeno 400 mg) após administração. Ao fim de seis horas registou-se alívio total da dor, não se verificando diferença significativa entre os três regimes activos ( $p > 0,2$ ).

Comparando directamente o efeito analgésico do rofecoxibe com o do celecoxibe, um estudo envolvendo 272 doentes revelou um efeito analgésico global do rofecoxibe 50 mg semelhante ao do ibuprofeno 400 mg, e superior ao do celecoxibe 200 mg<sup>35</sup>. Os resultados mostraram que, comparativamente ao celecoxibe, o rofecoxibe tinha efeito analgésico superior em todas as medidas de eficácia analgésica estudadas, incluindo o efeito analgésico global, início de acção (30 versus 60 minutos;  $p = 0,003$ ) pico de alívio da dor, e duração do efeito (mais de 24 horas versus uma a cinco horas;  $p < 0,001$ ). Comparativamente ao ibuprofeno, a eficácia do rofecoxibe mostrou ser semelhante, mas com maior duração de acção (24 horas versus oito a nove horas;  $p < 0,05$ ), apesar de o ibuprofeno ter um início de acção mais rápido (24 minutos).

Estes resultados foram confirma-

dos num estudo recente, de estrutura muito semelhante, realizado em 482 indivíduos<sup>36</sup>.

### **Eficácia na dismenorrea**

Num estudo prospectivo de controlo cruzado, 127 doentes com dismenorrea primária foram seleccionados aleatoriamente para receber consecutivamente quatro regimes em estudo (rofecoxibe 25 mg/dia, 50 mg seguido de 25 mg/dia, naproxeno 550 mg de 12 em 12 horas, ou placebo)<sup>37</sup>. Para os parâmetros estudados (alívio da dor, intensidade de dor, necessidade de nova administração e apreciação global), as duas doses de rofecoxibe e naproxeno mostraram efeito analgésico significativamente mais elevado que o placebo ( $p \leq 0,006$ ) e semelhante entre elas, apesar de o efeito analgésico do naproxeno se ter iniciado uma hora após administração, ao passo que o rofecoxibe só iniciou o seu efeito duas horas após administração.

### **Eficácia na febre**

Schwartz e colaboradores mostraram que o rofecoxibe apresentava actividade antipirética semelhante ao ibuprofeno<sup>38</sup>. Este estudo, realizado em 94 doentes com febre de origem viral (38,0-40,0°C), mostrou que o rofecoxibe, na dose de 25 mg, tinha actividade antipirética semelhante à do ibuprofeno 400 mg (no decréscimo de temperatura e duração do efeito). Observou-se que o efeito seria dose-dependente, já que 25 mg rofecoxibe provocou um decréscimo mais acentuado da temperatura, e durante um maior período de tempo, que 12,5 mg rofecoxibe.

O Quadro I apresenta um resumo dos estudos de eficácia analisados acima.

### **Segurança gastrintestinal**

Em circunstâncias normais, as

prostaglandinas protegem a mucosa gástrica da agressão pelo ácido produzido no estômago. Devido à diminuição da síntese de prostaglandinas, por inibição da enzima COX-1, o risco de desenvolvimento de úlceras está aumentado 15 a 20% em doentes com AR ou OA tratados com AINEs não selectivos<sup>5</sup>. Teoricamente, os inibidores selectivos da COX-2 deveriam apresentar um melhor perfil de segurança gastrintestinal.

### **Tolerância gastrintestinal**

A intolerância GI é um dos principais factores limitantes na utilização de AINEs. Os principais sintomas são dispepsia, dor abdominal e náuseas<sup>39</sup>. Foi efectuado um estudo para comparar a tolerabilidade GI do celecoxibe, naproxeno e placebo, em doentes de AR e OA, recorrendo a uma meta-análise de cinco ensaios clínicos, com 12 semanas de duração, num total de 5.615 doentes. Os autores concluíram que os doentes tratados com naproxeno foram os que registaram uma incidência cumulativa mais elevada de dor abdominal, dispepsia e náuseas, apresentando o celecoxibe uma melhor tolerabilidade GI. Não foi aparente uma relação dose-resposta entre a dose de celecoxibe e os sintomas GI<sup>39</sup>. No entanto, a comparação efectuou-se apenas com o naproxeno, não se podendo proceder a uma generalização para os restantes AINEs não selectivos.

### **Perda de sangue nas fezes e permeabilidade intestinal**

A perda de sangue nas fezes, muitas vezes associada ao tratamento com AINEs, está relacionada com a incidência de ulceração gastroduodenal e erosão induzida por estes agentes. Num estudo de cinco semanas, realizado em 67 indivíduos saudáveis,

foi determinada a perda de sangue fecal por marcação radioactiva de eritrócitos com crómio-51<sup>40</sup>. Os grupos de tratamento foram: placebo, rofecoxibe 25 mg/dia, rofecoxibe 50 mg/dia e ibuprofeno 800 mg/três vezes ao dia. Os autores concluíram que a perda de sangue nas fezes associada ao ibuprofeno foi duas a quatro vezes superior à do placebo, o que é estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ), ao passo que a de ambas as doses de rofecoxibe mostrou ser comparável à do placebo. A perda de sangue nas fezes decorrente do tratamento com ibuprofeno foi significativamente mais elevada (duas vezes superior à do rofecoxibe) ( $p < 0,001$ ). As perdas de sangue foram virtualmente idênticas para as duas doses de rofecoxibe.

Os resultados deste estudo são consistentes com os obtidos noutra estudo, no qual foi determinado o aumento de permeabilidade intestinal após sete dias de tratamento com rofecoxibe vs indometacina e placebo<sup>41</sup>. De desenho cruzado, realizado durante uma semana em 39 indivíduos saudáveis, este estudo revelou que a indometacina (50 mg/três vezes ao dia) produzia um aumento significativamente maior na permeabilidade GI comparativamente ao placebo e ao rofecoxibe (25mg/dia e 50 mg/dia) ( $p \leq 0,001$ ). A permeabilidade intestinal nos indivíduos a tomar rofecoxibe não se mostrou significativamente diferente da dos indivíduos que receberam placebo. Uma vez que um aumento na permeabilidade GI é considerado um pré-requisito para o desenvolvimento de enteropatias induzidas por AINEs, estes resultados sugerem que o rofecoxibe pode, a longo prazo, ser superior aos AINEs não selectivos no que diz respeito ao desenvolvimento de complicações GI.

**Efeitos adversos a nível gastrointestinal superior**

Langman e colaboradores<sup>42</sup> recorreram aos resultados de oito ensaios clínicos de rofecoxibe para proceder a uma meta-análise que permitisse determinar a incidência de casos confirmados de perfuração GI, úlcera, ou hemorragia gástrica, comparativamente com a incidência destas

mesmas complicações com AINEs não selectivos. Dos 5.434 doentes de OA tratados ou com rofecoxibe (12,5mg/dia, 25mg/dia ou 50mg/dia), ibuprofeno (800 mg/três vezes ao dia), diclofenac (50 mg/três vezes ao dia) ou nabumetona (1.500mg/dia), durante períodos desde seis semanas até um ano, os doentes tratados com rofecoxibe apresentaram

um risco relativo (RR) de 0,51 (IC 95%) de desenvolver complicações GI ao fim de um ano. O tratamento com rofecoxibe mostrou estar significativamente associado a uma menor incidência de perfurações, úlceras e hemorragia gástrica (1,33/100 doentes-ano) do que o tratamento com ibuprofeno, diclofenac ou nabumetona (2,60/100 doentes-

**QUADRO I**

**RESUMO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS DE EFICÁCIA ANALISADOS RELATIVAMENTE AOS INIBIDORES SELECTIVOS DA COX-2, CELECOXIBE E ROFECOXIBE**

Fármaco	Duração	Doença ou situação	AINE/fármaco comparador	Parâmetros	Nº. de doentes	Eficácia
Celecoxibe	24 sems.	AR*	Diclofenac	Dor artrítica, inflamação	655	200 mg bid† igual a 75 mg bid diclofenac lib. prolongada <sup>23</sup>
	12 sems.	AR OA† joelho	Naproxeno	Dor artrítica, apreciação global, WOMAC§	1.149 1.004 1.003	100, 200 ou 400 mg bid melhor que placebo e igual a naproxeno 500 mg bid <sup>25-27</sup>
	12 horas	Dor pós-extração dentária	Ibuprofeno	Alívio da dor, início da acção analgésica	174	200 mg superior ao placebo mas inferior a ibuprofeno 400 mg tid excepto antes da admin. da dose seguinte; início de acção mais demorado que ibuprofeno <sup>32</sup>
Rofecoxibe	8 sems.	AR	Placebo	Dor artrítica, apreciação global da doença, WOMAC	658	5 mg/dia igual ao placebo;
	6 sems.	OA joelho			219	25 e 50 mg/d igualmente eficazes ao fim de 2 semanas <sup>24,28</sup>
	1 ano	OA joelho e anca	Diclofenac	Dor ao andar, apreciação global (doente e médico)	784	12,5 e 25 mg igual a diclofenac 50 mg tid <sup>11 29</sup>
	6 sems.	OA joelho e anca	Ibuprofeno	WOMAC, apreciação global	809	12,5 e 25 mg superior ao placebo e igual a ibuprofeno 800 mg tid <sup>30</sup>
	24 horas	Dor pós-extração dentária	Ibuprofeno	Alívio da dor, início do efeito, duração do efeito	151	50 mg e 500 mg comparáveis a ibuprofeno 400 mg, mas com início de acção mais rápido e maior duração de acção analgésica <sup>33,34</sup>
	6 horas				104	
	3 dias	Dismenorrea primária	Naproxeno	Alívio da dor, início do efeito, necessidade de re-medicação, apreciação global	127	25 mg/dia ou 50 mg seguida de 25 mg/dia comparável a naproxeno 550 mg bid <sup>37</sup>
4 horas	Febre	Ibuprofeno	Temperatura, duração do efeito	94	25 mg melhor que 12,5 mg e equivalente ao ibuprofeno 400 mg <sup>38</sup>	
Celecoxibe e Rofecoxibe	6 sems.	OA joelho	Paracetamol	WOMAC	382	Eficácia analgésica rofecoxibe 25 mg > rofecoxibe 12,5 mg = celecoxibe 200 mg > paracetamol <sup>31</sup>
	24 horas 12 horas	Dor pós-extração dentária	Ibuprofeno	Alívio da dor, início do efeito, duração do efeito	272 482	Rofecoxibe 50 mg comparável a ibuprofeno 400 mg e superior a celecoxibe 200 e 400 mg em todos os parâmetros <sup>35,36</sup>

\*AR = Artrite Reumatóide; † bid = duas vezes ao dia; ‡ OA = Osteoartrite; § WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (parâmetros de dor, rigidez nas articulações e capacidades funcionais); || tid = três vezes ao dia

-ano) ( $p=0,046$ ).

Num ensaio endoscópico em 775 doentes de OA, rofecoxibe 25 mg/dia e 50 mg/dia apresentou, ao fim de 12 e 24 semanas de tratamento, uma incidência de ulcerações equivalente à do placebo (5-10%) e significativamente inferior ( $p<0,001$ ) à do ibuprofeno 800 mg/três vezes ao dia (30-47%).<sup>43</sup> A dose mais alta de rofecoxibe aconselhada para o tratamento de OA (25 mg/dia)<sup>43</sup> apresentou uma incidência de ulceração comparável à do placebo. No entanto, o facto de este estudo se basear na detecção de úlceras (maior ou igual a 3 mm ou maior ou igual a 5 mm) recorrendo a endoscopia pode condicionar os resultados obtidos. Nem todas as úlceras detectadas por endoscopia evoluem para situações mais complicadas, já que muitas delas regredem espontaneamente no decorrer do tratamento. Um indicador mais fiável seria a incidência de complicações, tais como perfurações GI e hemorragias<sup>2</sup>.

Foi efectuado um estudo semelhante, no qual 742 doentes de OA foram submetidos a endoscopia no início do estudo, e ao fim de 12 e 24 semanas de tratamento<sup>44</sup>. Ao fim de 12 semanas, o rofecoxibe (25 mg/dia e 50 mg/dia) esteve associado a uma incidência de ulceração gastroduodenal (maior ou igual a 3 mm) de 4,1 e 7,3%, respectivamente. Estes valores são equivalentes aos do placebo. O ibuprofeno (800 mg/três vezes ao dia) apresentou uma incidência de 27,7%, significativamente mais elevada que a das duas doses de rofecoxibe ( $p<0,001$ ). As incidências de ulceração não se alteraram significativamente nos três meses seguintes de tratamento. É de notar que as doses em estudo são duas-quatro vezes superiores à dose que demonstrou ser eficaz no alívio de sintomas de OA<sup>43</sup>. Os grupos de tratamento

em estudo eram semelhantes no que diz respeito à existência de infecção por *Helicobacter pylori*, e não foi demonstrada uma diferença significativa na incidência de ulceração entre os indivíduos com ou sem a referida infecção<sup>45</sup>.

Quanto ao celecoxibe, os estudos publicados apontam para conclusões semelhantes.

Em dois dos estudos de eficácia já descritos<sup>23,26</sup>, os autores também analisaram questões de segurança GI. Nas 24 semanas de duração de um dos estudos<sup>23</sup>, os doentes a tomar celecoxibe 200 mg/duas vezes ao dia apresentaram uma incidência de ulceração duodenal ou gástrica inferior aos que tomaram diclofenac 75 mg/duas vezes ao dia (4% versus 15%,  $p=0,001$ ). Ao longo das 12 semanas em que decorreu o outro estudo<sup>26</sup>, a incidência de ulceração duodenal, determinada por endoscopia, nos doentes submetidos a celecoxibe nas doses de 100 mg, 200 mg e 400 mg/duas vezes ao dia, foi a mesma que no grupo placebo (4-6%), e substancialmente inferior à verificada no grupo de naproxeno 500 mg/duas vezes ao dia (25%,  $p<0,001$ ).

Uma meta-análise, que incluiu um total de 11.008 doentes de OA ou AR, envolvidos em 15 ensaios clínicos, de duração entre duas a 24 semanas, destinou-se a averiguar o possível desenvolvimento de complicações GI decorrentes do tratamento com celecoxibe (de 25 mg/duas vezes ao dia a 400 mg/duas vezes ao dia) e AINEs não selectivos (naproxeno 500 mg/duas vezes ao dia, diclofenac 50 ou 75 mg/duas vezes ao dia, ou ibuprofeno 800 mg/três vezes ao dia)<sup>46</sup>. Os autores recorreram à sintomatologia para detectar complicações GI (dor abdominal intensa, perda de sangue no tracto GI ou obstrução gástrica). Foi obtida uma

incidência anual de complicações GI de 0,20% para o celecoxibe (comparável à do placebo) e 1,68% para os restantes AINEs, ou seja, oito vezes superior à do celecoxibe ( $p=0,002$ ).

Estes resultados foram parcialmente corroborados numa meta-análise posterior, de estrutura semelhante, em 4.632 doentes<sup>47</sup>. Uma diferença importante entre estes dois estudos é o facto de neste último o diagnóstico ter sido efectuado por endoscopia. Os autores concluíram que o celecoxibe estaria associado a uma incidência significativamente menor de ulceração gastroduodenal que o diclofenac, naproxeno, e ibuprofeno, e que este valor não seria dose-dependente. No entanto, a incidência obtida com uma dose diária de 400 mg de celecoxibe foi significativamente mais elevada do que a registada com o placebo (risco relativo de 2,12; intervalo de confiança de 95%). Esta diferença em relação à meta-análise anterior talvez possa ser explicada pelo facto de as alterações na mucosa gástrica, detectáveis por endoscopia, poderem não originar a sintomatologia que serviu de diagnóstico no referido estudo.

São de salientar dois ensaios clínicos de segurança GI a larga escala, publicados no ano 2000, um relativo ao rofecoxibe (estudo VIGOR<sup>48</sup>) e outro ao celecoxibe (estudo CLASS<sup>51</sup>).

O estudo VIGOR (*Vioxx Gastrintestinal Outcomes Research*), teve como objectivo comparar a segurança GI do rofecoxibe com a do naproxeno<sup>48</sup>. Foram seleccionados aleatoriamente 8.076 doentes de AR para os seguintes grupos de tratamento: rofecoxibe 50mg/dia e naproxeno 500 mg/duas vezes ao dia. O período de seguimento foi de nove meses. O estudo revelou eficácia semelhante no tratamento de AR nos dois grupos, e uma incidência signifi-

ficativamente menor de complicações GI (perfuração, obstrução, hemorragia GI ou úlcera) no grupo tratado com rofecoxibe. A incidência anual foi de 2,1% nos doentes a tomar rofecoxibe e 4,5% nos doentes a tomar naproxeno ( $p < 0,001$ ). A menor incidência de efeitos GI no tratamento com rofecoxibe foi independente dos resultados dos testes serológicos para *Helicobacter pylori*. O risco relativo de efeitos GI confirmados foi de 0,5 (intervalo de confiança de 95%) para os doentes a tomar rofecoxibe, comparativamente com os a tomar naproxeno. O risco relativo de hemorragia alta foi de 0,4 (intervalo de confiança de 95%) e o de hemorragia depois do duodeno foi de 0,5 (intervalo de confiança de 95%).

No entanto, os resultados deste estudo deram origem a controvérsia. O estudo concentrou-se mais nos efeitos gastrintestinais, dando uma panorâmica incompleta do perfil de segurança do rofecoxibe<sup>49</sup>. Isto porque os resultados do estudo levantaram uma preocupação no que diz respeito a efeitos adversos a nível cardiovascular, já que a incidência de enfartes do miocárdio foi quatro vezes mais elevada entre os doentes a tomar rofecoxibe do que entre os doentes a tomar naproxeno. Também a incidência de todos os efeitos adversos cardiovasculares trombóticos foi mais elevada no grupo a tomar rofecoxibe<sup>50</sup>. No entanto, a taxa de mortalidade devida a causas cardiovasculares foi semelhante nos dois grupos<sup>48</sup>. Outros estudos foram conduzidos para esclarecer esta questão, e serão abordados mais à frente nesta revisão.

O estudo CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*)<sup>51</sup>, publicado em 2000 foi, tal como o estudo VIGOR<sup>48</sup>, um dos estudos mais alargados para determinação da se-

gurança GI dos coxibes. Celecoxibe 400 mg/duas vezes ao dia (o dobro da dose máxima aprovada para uso crónico) foi comparado com ibuprofeno 800 mg/três vezes ao dia e diclofenac 75 mg/duas vezes ao dia no que respeita a complicações ulcerativas tais como perfuração, obstrução ou hemorragia GI. A dimensão e desenho do estudo foram muito semelhantes às do VIGOR (duplamente cego, aproximadamente 8.000 doentes de OA e AR seleccionados aleatoriamente, seguidos durante seis meses). Existem, no entanto, importantes diferenças entre os dois estudos. Por um lado, o estudo VIGOR apenas incluiu doentes de AR, ao passo que no CLASS, 73% eram doentes de OA e 27% de AR, e o AINE utilizado para comparação foi o naproxeno. A diferença mais significativa é o facto de no CLASS, ao contrário do VIGOR, ter sido permitido o consumo de ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenção cardiovascular. Os resultados foram semelhantes nos dois estudos, mas contrariamente ao VIGOR, os autores do CLASS não obtiveram uma redução estatisticamente significativa na incidência de complicações ulcerativas (perfuração, obstrução ou hemorragia) nos indivíduos submetidos ao celecoxibe. A incidência foi de 0,76/100 doentes-ano para os doentes submetidos ao celecoxibe e 1,45/100 doentes-ano para os submetidos aos restantes AINEs em estudo ( $p = 0,09$ ). Apenas tendo também em conta os dados conjuntos das restantes situações clínicas de efeitos GI (designadas pelos autores de «úlceras gastroduodenais sintomáticas», que incluiu gastroduodenites, doença inflamatória do intestino, entre outros) é que se obteve uma redução significativa do risco. A incidência foi de 2,08/100 doentes-ano para os doentes submetidos

ao celecoxibe, e 3,54/100 doentes-ano para os submetidos aos restantes AINEs em estudo ( $p = 0,02$ ), o que traduz um risco relativo de 0,59 (intervalo de confiança de 95%). Esta diferença em relação ao estudo VIGOR pode dever-se ao facto de 21% dos doentes terem feito terapêutica concomitante com AAS, uma vez que após uma análise aos resultados do subgrupo que não consumiu AAS, já se ter observado uma menor incidência de complicações ulcerativas para os doentes a tomar celecoxibe (0,44/100 doentes-ano versus 1,27/100 doentes-ano para os submetidos aos restantes AINEs em estudo ( $p = 0,04$ ; risco relativo de 0,35; intervalo de confiança de 95%).

O estudo CLASS foi, no entanto, alvo de duras críticas no que diz respeito ao desenho do estudo, análise dos dados e a uma apresentação selectiva dos resultados<sup>52</sup>, sendo portanto necessário encarar as conclusões obtidas com algumas reservas.

Apenas foi encontrado um estudo que comparasse a incidência de efeitos adversos GI entre o celecoxibe e o rofecoxibe<sup>53</sup>. Trata-se de um estudo observacional de coortes, publicado em 2002, que comparou a incidência de hemorragia GI alta em doentes com mais de 66 anos, a efectuar terapêutica com: celecoxibe ( $n = 18.908$ ), rofecoxibe ( $n = 14.583$ ), AINEs não-selectivos (não especificados pelos autores,  $n = 5.391$ ), e diclofenac e misoprostol ( $n = 5.087$ ) O grupo controlo era constituído por 100.000 não-utilizadores de AINEs. Verificou-se um risco mais alto (risco relativo de 4,4; intervalo de confiança de 95%) de hemorragia GI para os AINEs não selectivos (incluindo a terapêutica conjunta de diclofenac com misoprostol) do que para o celecoxibe (risco relativo de 3,2; intervalo de confiança de 95%). O risco nos doentes a tomar celecoxibe foi

semelhante ao do grupo controlo. No entanto, no caso do rofecoxibe, apesar de o risco de hemorragia ter sido inferior ao dos restantes AINEs, foi significativamente mais elevado que para o celecoxibe (risco relativo de 1,9; intervalo de confiança de 95%). No entanto, este estudo apresenta algumas limitações, visto ter sido baseado em dados administrativos de prescrições, e internamentos hospitalares por complicações GI, dos membros do coorte. Desconhece-se se os doentes efectuaram devidamente a terapêutica, ou se efectuaram terapêuticas concomitantes que possam ter influenciado os resultados. As doses prescritas dos fármacos também não são indicadas. Os autores sugerem a realização de estudos experimentais em larga escala para confirmar os resultados obtidos.

Noutro estudo que também é interessante realçar, publicado no final de 2002, os autores compararam a eficácia do celecoxibe com a do tratamento conjunto com diclofenac e omeprazole, na prevenção da recorrência de hemorragia ulcerativa<sup>54</sup>. Foram seleccionados 287 doentes de artrite, com história clínica recente de hemorragia ulcerativa, para receber celecoxibe 200 mg/duas vezes ao dia e placebo, ou diclofenac 75 mg/duas vezes ao dia e omeprazole 20 mg/dia, durante seis meses. A probabilidade de recorrência de hemorragia gástrica foi de 4,9% (intervalo de confiança de 95%) para doentes a tomar celecoxibe e 6,4% (intervalo de confiança de 95%) para os doentes a tomar diclofenac e omeprazole. Os autores concluíram que o celecoxibe seria uma alternativa à terapêutica combinada de diclofenac com omeprazole mas que, no entanto, nenhum dos regimes consegue proteger completamente doentes de alto risco da recorrência

de complicações ulcerativas.

Apesar dos resultados animadores apresentados, relativamente à melhor segurança GI dos coxibes face aos AINEs não selectivos, encontram-se relatados alguns estudos de caso de úlceras gástricas e duodenais<sup>55</sup>, e perfuração gástrica<sup>56</sup>, associadas ao uso de celecoxibe. No entanto, nalguns dos casos, tratavam-se de doentes de risco, com possível infecção por *H. pylori* e uso concomitante de AAS.

### Segurança renal

Os AINEs não selectivos têm mostrado ter efeitos significativos na função renal, especialmente quando esta já se encontra comprometida<sup>57</sup>. Os efeitos mais frequentes são distúrbios hidroelectrolíticos (hiponatremia e hipercaliémia), deterioração aguda da função renal, síndrome nefrótica, nefrite intersticial e necrose papilar, mas também edema, hipertensão e resistência aos diuréticos<sup>58</sup>. Sendo a COX-2 expressa constitutivamente no rim, e sabendo-se que a sua expressão pode ser aumentada por baixa ingestão de sais, pode pensar-se que a COX-2 contribui para a regulação da hemodinâmica renal e para o balanço hidroelectrolítico em casos de depleção de sais<sup>59</sup>. Poderia daí advir um possível problema na terapêutica com coxibes.

Um estudo revelou que o celecoxibe estaria associado a um período transitório (um a três dias) de retenção de sódio, em 40 doentes tratados durante uma semana<sup>59</sup>. Este estudo comparou os tratamentos com celecoxibe 200mg e 400mg/duas vezes ao dia, naproxeno 500mg/duas vezes ao dia e placebo, em indivíduos saudáveis sujeitos a uma dieta restrita em sal. Verificou-se que, apesar de não terem ocorrido alterações na pressão arterial e ritmo cardíaco com qualquer dos trata-

mentos, o celecoxibe causou retenção de sódio e potássio comparável à do naproxeno. Na dose mais elevada (400mg/duas vezes ao dia), provocou uma diminuição transitória na taxa de filtração glomerular, o que não se verificou para o naproxeno.

Resultados semelhantes foram obtidos para o rofecoxibe. Verificou-se que, num estudo em 75 doentes idosos, o rofecoxibe provocou uma diminuição da taxa de filtração glomerular equivalente à provocada pela indometacina, quando administrado em dose única<sup>60</sup>. 250 mg rofecoxibe e 75 mg indometacina provocaram uma diminuição de 0,23 e 0,18 mL/s, respectivamente ( $p < 0,001$  e  $p = 0,003$ ). Os autores verificaram também que a diminuição da taxa de filtração era menos acentuada em regimes de dose múltipla do que de dose única (12,5 mg/dia ou 25 mg/dia de rofecoxibe durante seis dias causaram uma diminuição de 0,14 e 0,13 mL/s;  $p = 0,019$  e  $p = 0,029$ ). Não se verificaram alterações na excreção de sódio e potássio.

No entanto, outros estudos fornecem dados algo contraditórios. Um estudo de 28 dias, em 67 indivíduos idosos, sem restrição de sal na dieta, indicou que nem o celecoxibe nem o naproxeno provocaram diminuição na TFG (Taxa de Filtração Glomerular)<sup>61</sup>. Outra conclusão deste estudo foi que tanto o celecoxibe como o rofecoxibe provocaram uma diminuição na excreção de sódio mais elevada que o placebo e comparável à do naproxeno. Também se verificou um aumento na pressão sistólica com os três fármacos.

Um outro estudo comparou os efeitos do celecoxibe (200 mg/duas vezes ao dia) com os do diclofenac (75 mg/duas vezes ao dia), na pressão arterial e função renal de 24 indivíduos saudáveis (novos e idosos,

ambos normotensos)<sup>62</sup>. O estudo teve a duração de duas semanas e os participantes foram submetidos a uma dieta de restrição de sódio. Os autores verificaram que ambos os tratamentos levaram a uma ligeira subida da pressão arterial média, principalmente nos idosos, mas não encontraram alterações significativas na TFG nem nos parâmetros do sistema renina-angiotensina-aldosterona, *clearance* da inulina e marcadores proteicos de destruição glomerular ou tubular. Também não foi observada hipercaliémia, nem retenção de sódio e água. O diclofenac originou uma marcada redução na excreção de todos os eicosanóides, ao passo que o celecoxibe, como inibidor selectivo, não afectou a produção de PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>, nem dos seus metabolitos. No entanto, a excreção do 6-ceto-PGF<sub>1α</sub> e do seu metabolito (ambos de origem renal e sistémica) foi marcadamente influenciada quer pelo celecoxibe, como pelo diclofenac. Uma vez que os efeitos dos AINEs a nível da hemodinâmica renal são devidos a uma diminuição da síntese renal de prostaciclina, a medição da excreção de um dos seus metabolitos, o 6-ceto-PGF<sub>1α</sub>, permite uma determinação directa dos seus efeitos<sup>60</sup>. Deste modo, pode assumir-se que o celecoxibe teria um efeito similar ao do naproxeno na hemodinâmica renal.

Estes resultados contraditórios devem ser avaliados com algumas reservas. O facto de as amostras populacionais em estudo diferirem muito na integridade da função renal, na restrição (ou não) de sal na dieta, e nos parâmetros utilizados, faz com que uma análise comparativa possa não ser muito fiável. Uma das limitações destes estudos é o facto de estar descrito na literatura que, para que indivíduos saudáveis estejam susceptíveis aos efeitos he-

modinâmicos causados pelos AINEs, a restrição em sódio deveria ser muito elevada (< 10 mmol/dia)<sup>60</sup>. Uma vez que tal não se verificou em nenhum dos estudos, não podem ser considerados modelos rigorosos para determinar o efeito dos AINEs na TFG<sup>63</sup>.

Casos mais graves de efeitos adversos a nível renal também se encontram publicados, mas apenas em estudos de caso e séries de casos. Uma série de casos relata fenómenos de insuficiência renal aguda provocada tanto pelo celecoxibe como pelo rofecoxibe, em doentes de risco<sup>64</sup>. Os primeiros dois casos de insuficiência renal aguda após tratamento com celecoxibe foram relatados em 2000, em insuficientes renais crónicos<sup>65</sup>. Um outro caso foi relatado no mesmo ano, numa doente de OA com função renal normal<sup>66</sup>, e outro em 2002, num doente de AR também com função renal normal<sup>67</sup>. Existe igualmente um caso de falência renal aguda relatada com rofecoxibe, num doente de transplante renal<sup>68</sup>. Há também um caso de nefrite intersticial de origem alérgica num doente tratado com celecoxibe<sup>69</sup>. Já em 2003, foram publicados casos de glomerulopatia membranosa e nefrite intersticial aguda após tratamento com celecoxibe, num doente de função renal normal<sup>70</sup>. Todas as situações relatadas foram resolvidas após suspensão dos respectivos tratamentos. No entanto, as limitações inerentes a este tipo de estudo não permitem retirar ilações conclusivas.

### Segurança cardiovascular

Na sequência do estudo VIGOR<sup>48</sup>, em que o grupo a tomar rofecoxibe demonstrou uma incidência de enfarte de miocárdio superior à do grupo a tomar naproxeno, surgiram preocupações no que diz respeito à

segurança cardiovascular dos inibidores selectivos da COX-2.

Existe uma razão mecanicista por detrás destes receios. A prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) é um antiagregante plaquetar e vasodilatador, que antagoniza a acção agregante plaquetar e vasoconstritora do TXA<sub>2</sub><sup>71</sup>. Uma vez que, ao contrário dos AINEs não selectivos, que inibem a síntese destes dois prostanóides, os inibidores selectivos da COX-2 inibem apenas a síntese da PGI<sub>2</sub> (a síntese de TXA<sub>2</sub> é mediada pela COX-1)<sup>71,72</sup>, foi sugerido que o rofecoxibe e o celecoxibe poderiam fazer alterar o balanço hemostático no sentido de um estado protrombótico<sup>72</sup>. Foram então realizados novos estudos para comprovar ou desmentir esta hipótese.

Foi realizado um estudo em 16 indivíduos saudáveis, que teve como objectivo averiguar se, numa terapêutica conjunta, o celecoxibe (400 mg/dia) afectaria a actividade antiagregante plaquetar do ácido acetilsalicílico (325 mg, dose única)<sup>73</sup>. Os autores concluíram que o celecoxibe não tinha alterado a actividade antiagregante plaquetar do ácido acetilsalicílico, quer em termos da inibição da síntese de TXB<sub>2</sub>, quer da inibição da agregação plaquetar.

Também uma análise dos resultados do estudo CLASS mostrou que a incidência de efeitos cardiovasculares tromboembólicos (enfarte do miocárdio, acidentes cerebrovasculares, morte e efeitos a nível periférico) não era significativamente diferente entre os indivíduos a tomar celecoxibe e os que tomaram AINEs comparadores (risco relativo de 1,1; intervalo de confiança de 95%)<sup>74</sup>. Esta análise sugeria então a ausência de um aumento do risco cardiovascular pelo consumo de celecoxibe em relação aos AINEs não selectivos.

No entanto, estão relatados qua-

tro casos de complicações isquêmicas após tratamento com celecoxibe, em indivíduos com doenças do tecido conjuntivo<sup>72</sup>.

Quanto ao rofecoxibe, uma análise de diversos estudos publicados (de duração igual ou superior a quatro semanas, que comparassem o rofecoxibe com placebo ou outros AINEs, num total de mais de 28.000 doentes de OA, AR ou outra situação, equivalendo a mais de 14.000 doentes-ano em risco), veio igualmente sugerir que o rofecoxibe não se encontrava associado a um excesso de complicações cardiovasculares comparativamente aos outros AINEs (risco relativo de 0,84; intervalo de confiança de 95%), excepto o naproxeno (risco relativo de 1,69; intervalo de confiança de 95%), e que o seu risco seria comparável ao do placebo<sup>75</sup>.

Então como explicar os resultados obtidos no estudo VIGOR? Por um lado, existem alguns estudos publicados que referem uma aparente capacidade protectora do naproxeno face ao enfarte do miocárdio e a acidentes tromboembólicos<sup>71</sup>. Assim sendo, uma vez que no estudo VIGOR a comparação foi feita entre o rofecoxibe e o naproxeno, a maior incidência de enfarte do miocárdio no grupo a tomar rofecoxibe poderia dever-se ao efeito protector do naproxeno, e não a um efeito adverso do inibidor selectivo. Por outro lado, também se sabe que a síntese de PGI<sub>2</sub> não é apenas mediada pela COX-2, mas também pela COX-1.<sup>71</sup> Deste modo, os coxibes apenas inibiriam parte da síntese de PGI<sub>2</sub>. Além disso, também se conhece a existência de outras moléculas, produzidas pelas células endoteliais, com capacidade antiagregante plaquetar e vasodilatadora<sup>71</sup>. Deste modo, parecem existir mecanismos de tromboresistência alternativos,

que permitam a regulação do processo trombótico mesmo que um componente da biossíntese da PGI<sub>2</sub> esteja transitoriamente diminuído durante a administração de inibidores selectivos da COX-2. No entanto, é de ter em consideração os estudos de caso publicados e, enquanto não existir informação de novos estudos experimentais a longo prazo, deverá haver algum cuidado no tratamento de doentes de risco cardiovascular com celecoxibe ou rofecoxibe.

O Quadro II apresenta um resumo dos estudos de segurança analisados acima.

#### Considerações fármaco-económicas

Existem ainda poucos estudos publicados que comparem a custo-efectividade das terapêuticas crónicas com celecoxibe ou rofecoxibe e AINEs não selectivos. No entanto, espera-se que a terapêutica com estes fármacos seja consideravelmente mais cara que com os AINEs não selectivos<sup>19</sup>. Estudos indicam que assim seja, no caso de doentes de baixo risco para complicações ulcerativas<sup>3</sup>. No entanto, no caso de doentes de alto risco, nos quais uma terapêutica com AINEs não selectivos estaria necessariamente associada a co-medicação com misoprostol ou um inibidor da bomba de prótons, ou a resolução de complicações GI decorrentes, uma terapêutica com inibidores selectivos da COX-2 será provavelmente mais custo-efectiva<sup>76</sup>.

ibuprofeno) no alívio de sinais objectivos e subjectivos de dor e inflamação em doentes de osteoartrite da anca e do joelho, e em doentes com artrite reumatóide. A eficácia antipirética do rofecoxibe é comparável à dos outros AINEs. Também está comprovada a eficácia analgésica destes fármacos em modelos de dor aguda, tais como após extracção dentária e em dismenorria. Dados actuais indicam que no modelo da dor pós-extracção dentária o rofecoxibe seja mais eficaz que o celecoxibe.

Quanto à segurança gastrointestinal, e apesar das críticas levantadas aos estudos CLASS<sup>51</sup> e VIGOR<sup>48</sup>, os restantes estudos apresentados permitem afirmar, com alguma segurança, que os inibidores selectivos da COX-2 estão associados a um risco residual de complicações ulcerativas GI. No entanto, apesar destes resultados animadores, não existem actualmente estudos de segurança GI de coxibes em doentes com inflamação pré-existente da mucosa gástrica. Actualmente existem suspeitas que os coxibes possam atrasar processos de cicatrização, o que implicaria que a sua utilização estivesse contra-indicada em doentes com situações inflamatórias GI em curso<sup>77</sup>.

Em termos da função renal, pelos dados apresentados, pode afirmar-se que quer o celecoxibe como o rofecoxibe têm influência na modulação da fisiologia renal de um modo semelhante ao observado para os AINEs não selectivos, mesmo em indivíduos saudáveis e de função renal íntegra. Tal como para estes fármacos, verifica-se uma retenção de sódio, com possibilidade de originar edema e uma diminuição, apesar de transitória, da taxa de filtração glomerular. Estes efeitos ocorrem mesmo em tratamentos de cur-

#### CONCLUSÕES

Quer o celecoxibe como o rofecoxibe demonstram ser superiores ao placebo e equivalentes aos AINEs não selectivos (diclofenac, naproxeno,

QUADRO II

RESUMO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS DE SEGURANÇA ANALISADOS (GASTRINTestinal, RENAL E CARDIOVASCULAR)  
RELATIVAMENTE AOS INIBIDORES SELECTIVOS DA COX-2, CELECOXIBE E ROFECOXIBE

Fármaco	Duração	Doença ou situação	AINE/fármaco comparador	Parâmetros	Nº. de doentes	Segurança
Celecoxibe	24 semanas	AR*	Diclofenac	Incidência de ulceração GD <sup>†</sup>	655	200 mg/dia associado a incidência inferior que diclofenac lib. prolongada 75 mg bid <sup>‡</sup> (4% vs 15%) <sup>23</sup>
	2-24 semanas	OA <sup>§</sup> e AR	Naproxeno Diclofenac Ibuprofeno	Incidência anual de complicações GI <sup>  </sup>	11.008 4.632 (M-A)	25 mg bid-400 mg bid comparável ao placebo (0,20%) e inferior aos restantes AINEs (1,68%) <sup>46,47</sup>
	12 semanas	OA	Naproxeno	Incidência de ulceração GD	1.149	100, 200 e 400 mg bid associado a incidência inferior a naproxeno 500 mg bid (4-6% vs 25%) <sup>26</sup>
	6 meses	OA e AR	Ibuprofeno Diclofenac	Incidência de PUBs <sup>¶</sup>	8.059	400 mg bid associado a menor incidência anual conjunta de PUBs e úlceras GD sintomáticas que restantes AINEs (2,08% vs 3,54%) <sup>51</sup>
	6 meses	OA e AR c/ hist. clin. de hemorr. GI	Diclofenac + Omeprazole	Probabilidade de recorrência de hemorragia gástrica	287	200 mg bid associado a menor probabilidade (4,9%) que Diclofenac 75 mg bid+Omeprazole 20 mg (6,4%) <sup>54</sup>
	7 dias	Saudáveis, dieta restrita em sal	Naproxeno	Retenção de sódio e potássio, TFG <sup>**</sup>	40	200 mg bid causou diminuição transitória da TFG superior ao naproxeno 500 mg bid e retenção de sais comparável ao naproxeno 500 mg bid <sup>59</sup>
	2 semanas	Saudáveis, dieta restrita em sal	Diclofenac	Pressão arterial média; TFG; sist. R-A-A <sup>††</sup> ; clearance inulina; excreção de 6-ceto-PGF <sub>1α</sub>	24	200 mg bid comparável a diclofenac 75 mg bid em todos os parâmetros, excepto na excreção dos eicosanóides dependentes da COX-1 (não ocorreu redução com o celecoxibe) <sup>62</sup>
	6 meses	OA e AR	Ibuprofeno Diclofenac	Incidência de EM <sup>‡‡</sup> , AVC <sup>§§</sup> , morte, e efeitos a nível periférico	8.059	400 mg big com incidência comparável em todos os parâmetros a ibuprofeno 800 mg tid <sup>   </sup> e diclofenac 75 mg bid (RR 1,1 IC 95%) <sup>74</sup>
Rofecoxibe	5 semanas	Saudáveis	Ibuprofeno	Perda de sangue fecal	67	Perda de sangue fecal com 25 e 50 mg/dia comparável ao placebo e 2 vezes inferior à associada ao ibuprofeno 800 mg tid <sup>40</sup>
	7 dias	Saudáveis	Indometacina	Aumento da permeabilidade intestinal	39	25 e 50 mg/dia causam aumento comparável ao placebo e inferior ao causado pela indometacina <sup>41</sup>
	6 semanas a 1 ano	OA	Diclofenac Nabumetona	Incidência de PUBs	5.434 (M-A) <sup>¶¶</sup>	12,5; 25 e 50 mg/dia associado a < incidência de PUBs (1,3%) que ibuprofeno 800 mg tid, diclofenac 50 mg tid e nabumetona 1500 mg/dia (1,8%) <sup>42</sup>
	12 e 24 semanas	OA	Ibuprofeno	Deteção endoscópica de úlceras GD	775 742	25 e 50 mg/dia com incidência comparável ao placebo (4-10%) e inferior ao ibuprofeno 800 mg tid (30-47%) <sup>43,44</sup>

continua na página seguinte

## QUADRO II

RESUMO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS DE SEGURANÇA ANALISADOS (GASTRINTESTINAL, RENAL E CARDIOVASCULAR)  
RELATIVAMENTE AOS INIBIDORES SELECTIVOS DA COX-2, CELECOXIBE E ROFECOXIBE (continuação)

Fármaco	Duração	Doença ou situação	AINE/fármaco comparador	Parâmetros	Nº. de doentes	Segurança
	9 meses	AR	Naproxeno	Incidência de PUBs	8.076	50 mg/dia associado a incidência anual inferior à do naproxeno 500 mg bid (2,1% vs 4,5%) <sup>48</sup>
	6 dias	Saudáveis	Indometacina	TFG	75	250 mg causa diminuição da TFG comparável a indometacina 75 mg, e superior a um regime de dose múltipla (12,5 ou 25 mg/dia) <sup>60</sup>
	4 semanas a 2 anos	AR, OA e outras	Naproxeno Diclofenac Ibuprofeno Nabumetona	Incidência combinada de morte por acidente cardiovascular ou hemorrágica, EM não fatal e AVC não fatal	28.000 (M-A)	RR 0,84 (IC 95%) relativamente ao placebo, 0,79 (IC 95%) relativamente ao Diclofenac e Ibuprofeno e 1,69 (IC 95%) relativamente ao Naproxeno <sup>75</sup>
Celecoxibe e Rofecoxibe	até 6 meses	não especificado	AINEs não selectivos (não especificados); Diclofenac + Misoprostol	Risco de hemorragia GI alta	43.969	Relativamente ao Celecoxibe, o risco foi mais baixo que para os AINEs não selectivos (4,4), Diclofenac+Misoprostol (3,2) e Rofecoxibe (1,9) <sup>53</sup>
	28 dias	Saudáveis	Naproxeno	Excreção de sódio; aumento de PS <sup>***</sup> e PD <sup>†††</sup> ; clearance da creatinina	67	Rofecoxibe 25 mg/dia e celecoxibe 200 mg bid causam aumento comparável a naproxeno 500 mg bid em todos os parâmetros <sup>61</sup>

\* AR = Artrite Reumatóide; † GD = Gastroduodenal; ‡ bid = duas vezes ao dia; § OA = Osteoartrite; || GI = Gastrointestinal; ¶ PUBs = perfurações, úlceras e hemorragia gástrica (do original «perforations, ulcers and bleeding»);

\*\* TFG = Taxa de Filtração Glomerular; †† R-A-A = Renina-Angiotensiva-Aldosterona; ††† EM = Enfarte de Miocárdio; §§ AVC = Acidente Vascular Cerebral; |||| tid = três vezes ao dia; ¶¶ M-A = Meta-análise; \*\*\* PS = Pressão Sistólica

††† PD = Pressão Diastólica

ta duração e, tendo em conta os estudos de caso relatados, deverá existir, tal como para os AINEs não selectivos, precaução no tratamento de doentes renais de alto risco, acerca dos quais ainda existem poucos estudos a longo prazo. Seria igualmente interessante efectuar estudos para comparar directamente doses terapêuticas equivalentes de celecoxibe e rofecoxibe no que respeita a alterações na função renal e pressão arterial.

Em termos de segurança cardiovascular, apesar dos resultados obtidos no estudo VIGOR<sup>48</sup>, análises de estudos recentes mostram que os coxibes não estarão associados a um risco cardiovascular aumentado. No entanto, ainda se desconhece o risco

de complicações tromboembólicas em doentes em risco de trombose cardio ou cerebrovascular. Devido aos estudos de caso publicados, será necessário algum cuidado no tratamento destes doentes com inibidores selectivos da COX-2. No entanto, serão necessários estudos experimentais a larga escala, com prolongado período de observação, quer para o celecoxibe, como para o rofecoxibe, para permitir uma melhor compreensão desta situação.

A terapêutica com estes fármacos é também, aparentemente, mais custo-efectiva em doentes de risco GI que a com AINEs não selectivos. No entanto, uma vez que os coxibes entraram em prática clínica muito recentemente, serão necessários es-

tudos farmacoeconómicos a mais longo prazo, em doenças crónicas, para confirmar estes dados preliminares.

As publicações mais recentes indicam que os inibidores selectivos da COX-2 demonstram eficácia analgésica, anti-inflamatória e antipirética, e segurança renal e cardiovascular, comparáveis às dos AINEs não selectivos. A sua única vantagem reside no melhor perfil de segurança gastrointestinal. No entanto, devido ao seu elevado custo, apenas parece haver justificação para substituir os AINEs não selectivos pelos inibidores selectivos da COX-2, em prática clínica, no caso de doentes de alto risco gastrointestinal. No entanto, devido à escassez de dados em doentes

de risco, a terapêutica com estes fármacos deverá ser instituída com cautela, até estar disponível informação mais completa.

### Futuras abordagens

Os dados actuais indicam que não se deve esperar que os inibidores selectivos da COX-2 venham a ser mais eficazes que os AINEs não selectivos. Também não se espera que venham a eliminar o potencial para desenvolvimento de edema, e ainda se especula acerca dos seus riscos trombóticos. O seu melhor perfil de segurança GI, apesar de aparentemente comprovado, ainda origina alguma polémica. Todas estas áreas deverão ser alvo de novos estudos epidemiológicos no futuro, e a prática clínica trará novos dados. Será igualmente necessária uma comparação directa entre o celecoxibe e rofecoxibe uma vez que, apesar de muito semelhantes em termos de eficácia e segurança, os dados apresentados indicam que existem importantes diferenças entre eles que será conveniente explorar.

Por outro lado, ainda não existe actualmente uma panorâmica completa do papel da enzima COX-2. Além de mediar a produção de prostaglandinas envolvidas na inflamação, dor e febre, também exerce funções fisiológicas ainda não muito esclarecidas. Sabe-se que a COX-2 é expressa na mácula densa dos rins (associada ao balanço hidroelectrolítico), no cérebro (possivelmente associada à regulação da produção de prostaglandinas a nível cerebral), ovário (desenvolvimento folicular), útero (implantação embrionária), cartilagem (metabolismo dos condrócitos) e osso (*turnover* ósseo)<sup>4</sup>. Se a inibição crónica da COX-2 poderá originar efeitos adversos a nível destes órgãos só a realização de novos estudos, e a farma-

covigilância, poderão esclarecer.

Está actualmente comprovado que a expressão da COX-2 também se encontra aumentada em tumores do cólon<sup>78</sup> e na doença de Alzheimer<sup>79</sup>. Alguns estudos já indicam que o celecoxibe reduz o número de pólipos duodenais<sup>80</sup> e diminui a incidência de cancro colorectal<sup>81</sup>, tendo inclusivamente já sido aprovado pela FDA, nos EUA, para prevenção de polipose adenomatosa familiar<sup>82</sup>. Destas novas perspectivas poderá advir um potencial clínico ainda inexplorado para os inibidores selectivos da COX-2.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts JL II, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 687-727.
2. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325:619-23.
3. Peterson WL, Cryer B. Cox-1-sparing NSAIDs-is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999; 282:1961-3.
4. Schachna L, Ryan PFJ. COX-2 inhibitors: the next generation of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med J Aust* 1999; 171: 175-6.
5. Noble SL, King DS, Olutade JI. Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: place in therapy. *Am Fam Physician* 2000; 161:3669-76.
6. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; 26:18-24.
7. Hawkey CJ. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and the deep blue sea. *Gut* 2002; 50:III25-III30.
8. Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2-10 Years Later. *JPET* 2002; 300:367-75
9. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, Van de Putte LBA. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2000; 43:4-13.
10. Brooks P, Emery P, Evans F, Fenner H,

Hawkey CJ, Patrono C, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999; 38:779-88.

11. Emery P. Cyclooxygenase-2: a major therapeutic advance? *Am J Med* 2001;110: 42S-45S.

12. Hawkey CJ. COX-2 Inhibitors. *Lancet* 1999; 353:307-14.

13. Fitzgerald GA; Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345:433-42.

14. NIHCM Prescription drug expenditures in 2001: Another year of escalating costs; The National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation 2003; Disponível em: URL: <http://www.nihcm.org/> (acedido a 31 de Março de 2003).

15. Curtiss FR (Editorial). Cost-effective use of COX-2 drugs and NSAIDs. *J Manag Care Pharm* 2002; 8:295-9.

16. Anonymous. Rofecoxib for osteoarthritis and pain. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41:59-61.

17. Geis GS. Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: what can we expect? *J Rheumatol* 1999; 26:31-6.

18. Lefkowitz JB. Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications. *Am J Med* 1999; 106:43S-50S.

19. Fung HB, Kirschenbaum HL. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of arthritis. *Clin Ther* 1999; 21:1131-57.

20. Kaplan-Machlis B, Klostermeyer BS. The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 33: 979-88.

21. Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Ther* 1999; 21:1497-513.

22. Simon LS (Editorial). COX-2 inhibition: an advance or only pharmaceutical 'hype'? *Arthritis Care Res* 2001; 45:209-15.

23. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin FR, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354:2106-11.

24. Schnitzer TJ, Truitt K, Eischmann R, Dalgin P, Black J, Zeng Q, et al. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1999; 21:1688-702.

25. Zhao SZ, Mcmillen JI, Markenson JA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, et al. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1269-78.

26. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-28.
27. Bensen WG, Fiechtner JJ, Mcmillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:1095-105.
28. Ehrlich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, Levy R, Wolfe F, Weisman M, 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.
29. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, Mclean B, Seidenberg B, Bolognese J, 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.
30. Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160:1781-7.
31. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 64-71.
32. Doyle G, Jayawardena S, Ashraf E, Cooper SA. Efficacy and tolerability of nonprescription ibuprofen versus celecoxib for dental pain. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:912-9.
33. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21:943-53.
34. Ehrlich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, Yuan W, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:336-47.
35. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999; 21:1653-63.
36. Malmstrom K, Fricke JR, Kotey P, Kress B, Morrison B. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single-center, randomized, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled, parallel-group, single-dose study using the dental impaction pain model. *Clin Ther* 2002; 24:1549-60.
37. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94:504-8.
38. Schwartz JI, Chan CC, Mukhopadhyay S, McBride KJ, Jones TM, Adcock S, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by rofecoxib reverses naturally occurring fever in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:653-60.
39. Bensen WG, Zhao SZ, Burke TA, Zabinski RA, Makuch RW, Maurath CJ, et al. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J Rheumatol* 2000; 27:1876-83.
40. Hunt RH, Bowen B, Mortensen ER, Simon TJ, James C, Cagliola A, et al. A randomized trial measuring fecal blood loss after treatment with rofecoxib, ibuprofen, or placebo in healthy subjects. *Am J Med* 2000; 109:201-6.
41. Sigthorsson G, Crane R, Simon T, Hoover M, Quan H, Bolognese J, et al. COX-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. *Gut* 2000; 47:527-32.
42. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
43. Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43:370-7.
44. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, 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* 1999; 117:776-83.
45. Beejay U, Wolfe MM (Editorial). Cyclooxygenase 2 selective inhibitors: panacea or flash in the pan? *Gastroenterology* 1999; 117:1002-5.
46. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1681-90.
47. Ashcroft DM, Chapman SR, Clark WK, Millson DS. Upper gastroduodenal ulceration in arthritis patients treated with celecoxib. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35:829-34.
48. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-8.
49. Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *Can Med Assoc J* 2002; 167:1131-7.
50. Wooltorton E. What's all the fuss? safety concerns about COX-2 inhibitors rofecoxib (Vioxx) and celecoxib (Celebrex). *Can Med Assoc J* 2002; 166:1692-3.
51. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, 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.
52. Juni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324:1287-8.
53. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, 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* 2002; 325:624-7.
54. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung VKS, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347:2104-10.
55. Bates DE, Lemaire JB (Letter To Ed). Possible celecoxib-induced gastroduodenal ulceration. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35:782-3.
56. Reuben SS, Steinberg R. Gastric perforation associated with the use of celecoxib. *Anesthesiology* 1999; 91:1548-9.
57. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106:13S-24S.
58. Eras J, Perazella MA. NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe? *Am J Med Sci* 2001; 321:181-90.
59. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of se-

lective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:76-84.

60. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133:1-9.

61. Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP, Kalyani RN, Lasseter KC, Holmes GB, et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:50-61.

62. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, Seyberth HW, Schweer H, Klotz U. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:985-94.

63. Brater DC. Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:S15-S20.

64. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 111:64-7.

65. Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000; 35:937-40.

66. Graham MG (Letter To Ed). Acute renal failure related to high-dose celecoxib. *Ann Intern Med* 2001; 135:69-70.

67. Alkhuja S, Menkel RA, Alwarshetty M, Ibrahimbacha AM. Celecoxib-induced nonoliguric acute renal failure. *Ann Pharmacothera-*

*py* 2002; 36:52-4.

68. Wolf G, Porth J, Stahl RAK (Carta). Acute renal failure associated with rofecoxib. *Ann Intern Med* 2000; 133:394.

69. Alper AB, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1086-90.

70. Markowitz GS, Falkowitz DC, Isom R, Zaki M, Imaizumi S, Appel GB, et al. Membranous glomerulopathy and acute interstitial nephritis following treatment with celecoxib. *Clin Nephrol* 2003; 59:137-42.

71. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: a reappraisal. *Arthritis Rheum* 2003; 48:12-20.

72. Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, Gupta S, Kaplan MJ, Catella-Lawson F, et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1891-6.

73. Wilner KD, Rushing M, Walden C, Adler R, Eskra J, Noveck R, et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:1027-30.

74. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89:425-30.

75. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;

104:2280-8.

76. Pellissier JM, Straus WL, Watson DJ, Kong SX, Harper SE. Economic evaluation of rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. *Clin Ther* 2001; 23:1061-79.

77. Moores KG. COX-2-selective NSAIDs: mission not yet accomplished. *World Drug Info* 2001; 12:1-7.

78. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anti-cancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:252-66.

79. Aisen PS. Evaluation of selective COX-2 inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:S35-S40.

80. Phillips RKS, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 50:857-60.

81. North GLT. Celecoxib as adjunctive therapy for treatment of colorectal cancer. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35:1638-43.

82. Brooks PM, Day RO. COX-2 inhibitors. *Med J Aust* 2000; 173:433-6.

Recebido em 01/08/03

Aceite para publicação em 06/11/03

**Endereço para correspondência**  
jlerias@netvisao.pt

**CELECOXIB AND ROFECOXIB: EFFICACY AND SAFETY ON COX-2 SELECTIVE INHIBITORS AS COMPARED WITH NSAIDS**

**ABSTRACT**

**Aims:** To review most recent publications on efficacy and safety of COX-2 selective inhibitors, in order to assess a possible therapeutic advantage of this class of drugs as compared with NSAIDs.

**Methods:** A systematic search of the Medline and IDIS (1999-2003) electronic databases was performed, searching for relevant papers that fulfilled the following criteria: (i) evaluation of compared efficacy of either celecoxib or rofecoxib with one or more NSAIDs; or (ii) evaluation of gastrointestinal, renal or cardiovascular adverse effects of these drugs; (iii) were studies performed in humans; (iv) were double blind (if experimental) and randomised studies; (v) were published in English.

**Conclusions:** More recent publications show that COX-2 selective inhibitors have analgesic, anti-inflammatory and antipyretic efficacy and renal and cardiovascular safety equivalent to those of NSAIDs. Their only advantage is a superior gastrointestinal safety profile. However, due to their high cost, the substitution of COX-2 selective inhibitors for NSAIDs seems to be justified only in the patients with a high gastrointestinal risk. However, due to the scarcity of data concerning patients of gastrointestinal, renal and cardiovascular risk, treatment with these drugs should be introduced cautiously until more complete information is available. Efficacy and safety studies comparing celecoxib to rofecoxib should also be performed.

**Key-Words:** Celecoxib; Rofecoxib; Treatment Efficacy; Safety; NSAIDs; COX-2 Inhibitors.