



TODOS OS AINE E COXIB AUMENTAM EVENTOS CARDIOVASCULARES, MAS A MAGNITUDE VARIA COM O FÁRMACO.

Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 1;342:c7086-c7086.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) estão entre os fármacos mais prescritos no mundo. Com a saída do mercado do rofecoxib, houve um maior interesse sobre a segurança cardiovascular dos inibidores da COX-2 (COXIB) e dos AINE tradicionais. Como as meta-análises tradicionais não conseguiram integrar todos os dados numa única análise, a meta-análise em rede permite uma análise unificada e coerente de todos os ensaios clínicos aleatorizados de AINE e COXIB contra placebo ou comparador activo.

Métodos

Seleccionaram-se ensaios clínicos aleatorizados de grande escala, comparando AINE com outros AINE, paracetamol ou placebo para qualquer indicação clínica. Incluíram-se na análise apenas braços de ensaio com uma duração de seguimento superior a 100 anos-doen-te e pelo menos dez enfartes agudos do miocárdio (EAM) no grupo de intervenção. Excluíram-se ensaios

feitos exclusivamente em doentes oncológicos. Pesquisaram-se várias bases de dados referenciais, literatura cinzenta e as listas bibliográficas dos artigos seleccionados. Contactaram-se, quer os autores dos artigos, quer alguns fabricantes de anti-inflamatórios (Pfizer, Novartis e Merck, tendo os dois primeiros fornecido dados). A variável resultado principal foi o EAM (fatal e não fatal) e definiram-se como variáveis secundárias: acidente vascular cerebral [AVC (hemorrágico ou isquémico, fatal ou não fatal)], morte cardiovascular, morte de causa desconhecida, mortalidade global e uma variável composta de EAM não fatal, AVC não fatal ou morte cardiovascular. Sempre que possível, utilizaram-se resultados de análises por intenção de tratar. Os efeitos de tratamento foram resumidos em razões de taxas, considerando-se clinicamente relevante um aumento de risco superior a 30%.

Resultados

Foram incluídos 31 ensaios clínicos na análise, aos quais



corresponderam 116.429 doentes e um seguimento de 117.218 anos-doente. A qualidade metodológica dos ensaios era geralmente alta: apenas dois não tinham uma ocultação adequada do processo de aleatorização, todos eram duplamente ocultos, dezasseis tinham uma avaliação independente dos eventos e treze incluíram todos os doentes aleatorizados na análise.

Não se encontrou prova de aumento de risco de **EAM** para o naproxeno, diclofenac e etoricoxib (dados relativos a 29 ensaios). Os restantes fármacos estavam associados a um risco superior a 1,3: ibuprofeno 1,61 (intervalo de credibilidade 0,50-5,77), celecoxib 1,35 (0,71-2,72), rofecoxib 2,12 (1,26-3,56) e lumiracoxib 2,00 (0,71-6,21).

Todos os fármacos pareceram estar associados a um aumento de **AVC** (dados provenientes de 26 ensaios): o naproxeno 1,76 (0,91-3,33), ibuprofeno 3,36 (1,00-11,6), diclofenac 2,86 (1,09-8,36), celecoxib 1,12 (0,60-2,06), etoricoxib 2,67 (0,82-8,72), rofecoxib 1,07 (0,60-1,82) e lumiracoxib 2,8 (1,05 a 7,48).

Com a excepção do naproxeno, existe algum grau de prova de aumento de risco de **mortalidade cardiovascular** para todos os restantes fármacos (dados de 26 ensaios): o ibuprofeno 2,39 (0,69-8,64), o diclofenac 3,98 (1,48-12,70), o celecoxib 2,07 (0,98-4,55), o etoricoxib 4,07 (1,23-15,70), rofecoxib 1,58 (0,88-2,84) e lumiracoxib 1,89 (0,64-7,09).

Todos os fármacos pareceram estar associados a um aumento da **mortalidade global** (dados provenientes de 28 ensaios): naproxeno 1,23 (0,71-2,12), ibuprofeno 1,77 (0,73-4,30), diclofenac 2,31 (1,00-4,95), celecoxib 1,50 (0,96-2,54), etoricoxib 2,29 (0,94-5,71), rofecoxib 1,56 (1,04-2,23) e lumiracoxib 2,8 (1,05-7,48).

Todos os fármacos pareceram estar associados a um aumento de **variável composta de EAM não fatal, AVC não fatal ou morte cardiovascular** (dados provenientes de 30 ensaios): naproxeno 1,22 (0,78-1,93) ibuprofeno 2,26 (1,11-4,89), diclofenac 1,60 (0,85-2,99), celecoxib 1,43 (0,94-2,16), etoricoxib 1,53 (0,74-3,17), rofecoxib 1,44 (1,00-1,99) e lumiracoxib 2,04 (1,13-4,24). A heterogeneidade entre comparações directas foi bai-

xa, excepto para o EAM (τ^2 entre 0,03 e 0,12), assim como a inconsistência entre comparações directas e indirectas (inconsistência mediana entre 0,02 e 0,29). Dado o número escasso de ensaios, não é possível excluir heterogeneidade ou inconsistência relevantes entre ensaios.

Discussão

Nesta meta-análise em rede, o naproxeno parece ser o fármaco associado a menor dano. Todavia, o perfil de segurança de cada um dos fármacos varia de forma importante consoante a variável resultado escolhida e os intervalos de credibilidade para as razões de taxas são imprecisos. Por um lado, só para o naproxeno é que existe grande confiança que o aumento de risco de EAM não excede 30%. Por outro, existe grande confiança que o ibuprofeno, o diclofenac, o etoricoxib e o lumiracoxib aumentam em mais de 30% o risco de diversos eventos cardiovasculares. No entanto, existiram poucos eventos para a maioria das variáveis resultado o que torna imprecisas as estimativas do efeito do tratamento. Apesar dos números absolutos de eventos serem baixos, as razões de taxas encontradas neste estudo traduzir-se-ão em números clinicamente relevantes se aplicadas à maioria das populações de doentes sob terapêutica com AINE, tipicamente com risco cardiovascular moderado a alto.

Os resultados desta meta-análise vão no mesmo sentido que os estudos observacionais, que indicavam um aumento de eventos cardiovasculares com AINE. Uma vez que os estudos observacionais são sensíveis ao efeito do viés de indicação, os resultados agora apresentados fornecem prova mais robusta desta toxicidade cardiovascular.

Os autores concluem que a utilização de AINE e a disponibilidade de alguns enquanto medicamentos não sujeitos a receita médica (diclofenac ou ibuprofeno) deve ser reanalisada. Em geral, o naproxeno é o mais seguro do ponto de vista cardiovascular mas este benefício deve ser integrado com a potencial toxicidade gastrointestinal.



Comentário

Neste artigo é utilizada uma técnica estatística que permite comparações indirectas entre tratamentos. Por exemplo, o etoricoxib não foi comparado contra placebo. No entanto, foi comparado com diclofenac, este foi comparado com celecoxib e rofecoxib que, por sua vez, foram comparados com placebo. Trata-se de um instrumento poderoso; mas, a sofisticação desta técnica não é isenta de limitações.¹ Além disso, é apresentado um intervalo de credibilidade que resulta de uma interpretação Bayesiana dos resultados. Este tipo de intervalos não é coincidente com os mais familiares intervalos de confiança.

Revisões sistemáticas de estudos observacionais e uma meta-análise de ensaios clínicos já sugeriam que o aumento de risco cardiovascular era transversal aos AINE e COXIB.^{2,3} Esta meta-análise acrescenta robustez a estes achados. Confirma também que alguns AINE tradicionais, nomeadamente o diclofenac, têm uma toxicidade cardíaca comparável a alguns COXIB. No entanto, como os autores admitem, o perfil de segurança de cada um dos fármacos varia de forma importante consoante a variável resultado escolhida e os intervalos de credibilidade para as razões de taxas são imprecisos. Pode-se dizer que este estudo oferece a melhor visão da segurança cardiovascular destes fármacos, mas a imagem é ainda pouco clara.

Na correspondência relativa a estes artigos, os autores apresentam uma tabela com o cálculo do número necessário para tratar (NNT) ou fazer dano (NNH) estratificada em três níveis de risco cardiovascular. Para uma população de alto risco a magnitude do NNH para cada uma das variáveis estudadas varia entre cerca de 20 e 200 pessoas; numa população de baixo risco esse valor oscila entre 200 e 2000 pessoas. À escala de uma lista de 1700 utentes, a magnitude de efeito para doentes de baixo risco cardiovascular parece ser pequena; todavia, não pode ser ignorada para doentes de alto risco cardiovascular. A segurança gastrointestinal é outra preocupação quando se prescrevem estes fármacos. Existem va-

riações no risco gastrointestinal dos diferentes AINE.⁴ Fármacos mais seguros do ponto de vista cardiovascular, como o naproxeno, parecem ter menor segurança gástrica. Nesse aspecto, a análise da mortalidade global feita neste artigo não é esclarecedora (existe uma tendência não significativa para o incremento de mortalidade em todos os fármacos). Talvez esta questão só possa ser esclarecida por um trabalho que analise todos os eventos adversos graves (cardiovasculares e gastrointestinais) e forneça estimativas da magnitude de dano que sejam comparáveis. Como resumo final, diria que há duas mensagens importantes que se podem retirar deste estudo. Em doentes com elevado risco cardiovascular, dever-se-á evitar, tanto quanto possível, AINE e COXIB porque o aumento de risco de eventos cardiovasculares é clinicamente relevante. Quando é imprescindível utilizar um AINE, o naproxeno parece ser a escolha com menor toxicidade cardiovascular neste grupo de doentes (embora a precisão e a magnitude da diferença deste AINE face aos restantes seja de importância clínica duvidosa).

Bruno Heleno

USF Conchas – ACES Lisboa Norte

Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Nova de Lisboa

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wells G, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect evidence indirect treatment comparisons in meta-analysis. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health=Agence canadienne des médicaments et des technologies de la sante; 2009.
2. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1633-1644.
3. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006 Jun 3;332(7553):1302-1308.
4. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann. Rheum. Dis*. 2004 Jul;63(7):759-766.