



**PONTOS
FOCO**
CELECOXIBE



CELECOXIBE UM FÁRMACO COM SEGURANÇA CARDIOVASCULAR

Houve uma grande preocupação da comunidade médica quando foi demonstrado o aumento do risco cardiovascular com o uso do rofecoxibe – um inibidor seletivo da COX-2⁷ –, inclusive sobre a possibilidade de este ser um efeito de classe. Entretanto, os primeiros grandes estudos com o celecoxibe, como o CLASS², PreSAP⁴ e ADAPT³, mostraram que o celecoxibe não apresenta risco cardiovascular superior ao dos AINEs não seletivos ou do placebo²⁻⁴. Para confirmar esta segurança do celecoxibe, o *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA solicitou a realização de um estudo específico de avaliação de segurança cardiovascular¹. Com isso, foi realizado o estudo PRECISION que incluiu mais de 24 mil pacientes (com alta prevalência de fatores de risco cardiovascular) e demonstrou que o uso diário e prolongado do celecoxibe não se associa a maior risco cardiovascular, em comparação ao ibuprofeno e o naproxeno¹.



SEGURANÇA CARDIOVASCULAR

No estudo PRECISION, específico para avaliar segurança cardiovascular e que incluiu mais de 24 mil pacientes, a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular + IAM não fatal + AVC não fatal) nos pacientes que receberam celecoxibe (2,3%) foi semelhante à dos pacientes que receberam naproxeno (2,5%) ou ibuprofeno (2,7%) durante 20 meses de tratamento e 34 meses de seguimento médio¹. Outros grandes estudos – CLASS (n = 4.573) e ADAPT (n = 2.528) – também demonstraram risco cardiovascular semelhante do celecoxibe, em comparação ao placebo, naproxeno, ibuprofeno ou diclofenaco²⁻³.



SEGURANÇA CORONARIANA

O estudo PRECISION mostrou incidência semelhante de IAM não fatal (0,9%, 0,8% e 1,1%; p = 0,43) nos grupos celecoxibe, naproxeno e ibuprofeno, respectivamente, assim como de angina instável (0,7%, 0,8%, 0,8%; p = 0,40) e revascularização (2,2%, 2,0%, 2,5%; p = 0,52), na mesma ordem¹.



SEGURANÇA CEREBROVASCULAR

No estudo PRECISION a incidência de AVC não fatal (0,6%, 0,7%, 0,7%; p = 0,52) e de AIT (0,2%, 0,2%, 0,3%; p = 0,97) foi semelhante nos grupos celecoxibe, naproxeno e ibuprofeno, respectivamente¹.



SEGURANÇA CARDIOVASCULAR SEMELHANTE AO PLACEBO

No estudo PreSAP (n = 1.561) que avaliou o uso do celecoxibe na prevenção de adenomas e teve seguimento de 3 anos, a incidência de eventos adversos cardiovasculares maiores foi semelhante nos grupos celecoxibe 400 mg/dia e no grupo placebo (risco relativo: 1,3; intervalo de confiança 95%: 0,6-2,6)⁴.



SEGURANÇA EM PACIENTES COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

No grupo celecoxibe do estudo PRECISION foram incluídos pacientes com alta prevalência de fatores de risco cardiovascular, como idade de 63 ± 9,5 anos, hipertensão arterial em 78%, diabetes em 35%, uso de estatina em 54% e evento cardiovascular prévio em 23% dos pacientes¹.



SEGURANÇA A LONGO PRAZO

O estudo PRECISION, que mostrou a segurança cardiovascular do celecoxibe, incluiu pacientes com uso diário e por um longo período de anti-inflamatórios não esteroides para o tratamento de osteoartrite ou artrite reumatoide¹, assim como o estudo PreSAP que avaliou o uso diário e prolongado do celecoxibe na prevenção de pólipos adenomatosos⁴.



MENOR INCIDÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

O estudo CLASS incluiu 4.573 pacientes que receberam AINEs por pelo menos 6 meses, demonstrando menor incidência de nova hipertensão arterial com o celecoxibe (1,7%) do que com outros AINEs (ibuprofeno/diclofenaco)². Outro estudo, com quase 800 pacientes tratados por 6 meses, confirmou estes achados, com menor incidência de hipertensão com o celecoxibe do que com o ibuprofeno⁵.



METANÁLISE CONFIRMANDO A SEGURANÇA CARDIOVASCULAR

Uma metanálise que comparou 7.462 pacientes que receberam celecoxibe (1.268 pacientes-anos) com 4.057 pacientes que receberam placebo (585 pacientes-anos) e 19.773 pacientes que receberam celecoxibe (5.651 pacientes-anos) com 13.990 que receberam AINEs não seletivos (4386 pacientes-anos) demonstrou que a incidência de eventos cardiovasculares (IAM, isquemia miocárdica, síndrome coronariana aguda, parada cardiorrespiratória, revascularização coronariana, AVC, ataque isquêmico transitório e óbito cardiovascular, inexplicado ou de provável causa cardiovascular) foi semelhante entre os pacientes que recebem celecoxibe e placebo e entre aqueles que utilizaram celecoxibe e AINEs não seletivos (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, cetoprofeno, loxoprofeno)⁶.



UM INIBIDOR SELETIVO DA COX-2 MAIS SEGURO

Os inibidores seletivos da COX-2 agem inibindo esta enzima, porém, clinicamente, eles apresentam riscos cardiovasculares diferentes. Enquanto o rofecoxibe se associa a aumento do risco cardiovascular⁷, o celecoxibe se mostrou seguro do ponto de vista cardiovascular¹⁶. Esta mesma diferença de risco com fármacos de mesma classe foi observada com as estatinas: enquanto a maioria das estatinas são seguras, a cerivastatina se associou a níveis inaceitáveis de rabdomiólise⁸.



INIBIÇÃO SELETIVA DA CICLOOXIGENASES

O celecoxibe é um anti-inflamatório não esteroide seletivo da ciclooxigenase (COX)-2. Com isso, ele possui propriedades anti-inflamatórias e minimiza os efeitos adversos gastrointestinais e de agregação plaquetária relacionados à inibição da COX-1⁹. A preocupação inicial de maior risco cardiovascular dos inibidores eletivos, iniciada com a detecção de problemas com o rofecoxibe, não foi confirmada com o uso do celecoxibe¹⁷.

CELECOXIBE

O celecoxibe é um anti-inflamatório não esteroide seletivo da ciclooxigenase (COX)-2. A COX-1 produz prostanoídes envolvidos na regulação de processos fisiológicos, como a manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal e a agregação plaquetária. Por outro lado, a COX-2 é uma enzima induzível encontrada em grandes quantidades em locais com inflamação, produzindo prostanoídes que mediam a inflamação, dor e febre⁹. Desta forma, o desenvolvimento dos inibidores seletivos da COX-2 oferece vantagens importantes, pois mantém as propriedades anti-inflamatórias dos AINEs, minimizando a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais ou relacionados à agregação plaquetária⁹.

Referências Bibliográficas:

1. NISSEN, S.E. et al; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*, p. 1-11, 2016.
2. SILVERSTEIN, F.E. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA*, v. 284, n. 10, p. 1247-55, 2000.
3. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials* v. 1, n. 7, e33, 2006.
4. ARBER, N. et al; PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*, v. 355, n. 9, p. 885-95, 2006.
5. HEGAZY, R.; ALASHHAB, M.; AMIN, M. Cardiorenal effects of newer NSAIDs (celecoxib) versus classic NSAIDs (ibuprofen) in patients with arthritis. *J Toxicol*, v. 862, p. 153, 2011.
6. WHITE, W.B. et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*, v. 99, n. 1, p. 91-8, 2007.
7. ZARRAGA, I.G.E.; SCHWARZ, E.R. Coxibs and heart disease: what we have learned and what else we need to know. *J Am Coll Cardiol*, v. 49, n. 1, p. 1-14, 2007.
8. TOBERT, J.A. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature Reviews*, v. 2, p. 517-526, 2003.
9. MCCORMACK, P.L. Celecoxib. A Review of its Use for Symptomatic Relief in the Treatment of Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Drugs*, v. 71, n. 18, p. 2457-2489, 2011.

Legenda: **AINEs**: anti-inflamatórios não esteroides; **AIT**: ataque isquêmico transitório; **AVC**: acidente vascular cerebral; **IAM**: infarto agudo do miocárdio.