



**PONTOS
FOCO**
CELECOXIBE



INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão bem estabelecidos para o tratamento da inflamação e dor, em diversas situações clínicas, incluindo a artrite reumatoide e osteoartrose, entre outras. Os AINEs inibem a enzima ciclooxigenase (COX) e com isso bloqueiam a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanes¹. Existem duas isoenzimas principais da COX, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a responsável pelos processos inflamatórios, dor e febre, enquanto a COX-1 está envolvida em diversos processos fisiológicos, como manter a integridade da mucosa intestinal e a agregação plaquetária¹. Os eventos adversos gastrointestinais e de sangramento estão relacionados à inibição da COX-1. Para evitar estes eventos adversos, foram desenvolvidos anti-inflamatórios que inibem seletivamente a isoenzimas COX-2, como o celecoxibe. Desta forma, é possível manter os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos esperados sem alterar a integridade da mucosa intestinal e, assim, sem causar eventos adversos gastrointestinais¹.



INIBIDOR SELETIVO DA CICLOOXIGENASE-2 (COX-2)

O celecoxibe é um inibidor seletivo da COX-2, enzima envolvida no processo de inflamação, dor e febre. O celecoxibe é 375 vezes mais seletivo pelo COX-2 do que pela COX-1. A COX-1 está envolvida em processos fisiológicos importantes, como na manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal e agregação plaquetária¹.



O CELECOXIBE NÃO SE ASSOCIA AO AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS

Numerosos estudos randomizados e controlados de longo prazo mostraram que as taxas de eventos adversos gastrointestinais com o celecoxibe são semelhantes à do placebo²⁻⁹.



TAXA DE EVENTOS GASTROINTESTINAIS SEMELHANTES À DO PARACETAMOL

Estudos randomizados e controlados de longo prazo mostraram que as taxas de eventos adversos gastrointestinais com o celecoxibe são semelhantes à do paracetamol^{8,10,11}.



MENOR INCIDÊNCIA DE ÚLCERAS GASTRODUODENAIS

Estudos com endoscopia digestiva alta mostraram que o uso do celecoxibe (200-400 mg/dia) no tratamento da artrite reumatoide (AR) ou osteoartrose (AO) por 12-13 semanas resulta em incidência significativamente menor de úlceras gastroduodenais do que o ibuprofeno (2400 mg/dia) (3,2% vs. 15,7%; $p < 0,001$)¹² ou naproxeno (1000 mg/dia) (9% vs. 41%; $p < 0,001$)¹³. Achados semelhantes foram observados na comparação com o diclofenaco¹⁴.



SEGURANÇA GASTROINTESTINAL SUPERIOR À DOS AINEs NÃO-SELETIVOS MESMO COM USO CONCOMITANTE DE INIBIDORES DA BOMBA PROTÔNICA (IBPS)

O estudo CONDOR incluiu 4.484 pacientes com AR ou OA com risco de complicações gastrointestinais (idade ≥ 60 anos ou história de úlcera ou hemorragia gastrointestinal) e demonstrou que o uso de celecoxibe 400 mg/dia por 6 meses se associou com incidência significativamente menor de eventos gastrointestinais do que o uso de diclofenaco (150mg/dia) associado ao omeprazol (0,9% vs. 3,8%; $p < 0,0001$)¹⁵. O estudo GI-REASONS mostrou maior incidência de eventos adversos gastrointestinais nos pacientes que utilizaram AINEs não-seletivos (meloxicam, naproxeno, diclofenaco e outros) do que com o celecoxibe (200 mg/dia) (2,4% vs. 1,3%; OR: 1,82; $p < 0,001$) em 6 meses de tratamento para osteoartrose, mesmo com altas taxas de uso concomitante de IBPs em ambos os grupos (23% vs. 24%, respectivamente)¹⁶.



MAIOR SEGURANÇA GASTROINTESTINAL QUE OUTROS INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2

Um estudo caso-controle mostrou que o uso do celecoxibe não se associa a aumento do número de eventos adversos gastrointestinais (OR: 1,11; IC 95%: 0,87-1,41)¹⁷.



SEGURANÇA GASTROINTESTINAL COMPROVADA EM GRANDE ESTUDO RANDOMIZADO

O estudo randomizado e duplo-cego SUCCESS-I que incluiu mais de 13 mil pacientes com osteoartrite, mostrou que o uso do celecoxibe (200 ou 400 mg/dia) por 12 semanas se associa a menor incidência de úlceras (0,1 vs. 0,8 por 100 pacientes-ano; odds ratio [OR]: 7,02; p = 0,008) ou eventos gastrointestinais complicados (0,2 vs. 1,0 por 100 pacientes-ano; OR: 6,02; p = 0,004) (37) do que o uso de AINEs não seletivos (naproxeno e ibuprofeno)¹⁸.



METANÁLISES CONFIRMANDO A SEGURANÇA GASTROINTESTINAL

Metanálise de 31 estudos randomizados de pacientes com OA ou AR comparando celecoxibe (200 ou 400 mg/dia) com AINEs convencionais, mostrou menor incidência de eventos adversos gastrointestinais (26% vs. 34%; RR: 0,84; IC 95%: 0,81-0,87), dor abdominal (5,3% vs 7,8%; RR 0,75, 95%CI 0,68, 0,83), dispepsia (5,7%vs 7,3%; RR 0,79, 95% CI 0,71, 0,88), úlceras clínicas e sangramento (0,2% vs 0,6%; RR 0,35, 95% CI 0,22, 0,56), úlceras endoscópicas (4,6% vs 16,3%; RR 0,30, 95% CI 0,24, 0,37) com o celecoxibe¹⁹. Outra metanálise, publicada em 2016, incluiu 15 estudos randomizados e controlados e mostrou que o celecoxibe é semelhante ao placebo na incidência de dispepsia (RR: 1,13; IC 95%: 0,87-1,46), náuseas (RR: 1,17; IC 95%: 0,80-1,69) e abandono do tratamento por eventos adversos gastrointestinais (RR: 1,12; IC 95%: 0,82-1,52)²⁰.



SEGURANÇA GASTROINTESTINAL EM LONGO PRAZO

O estudo PRECISION envolveu 20,3±16,0 meses de tratamento e 34,1±13,4 meses de seguimento. A taxa de eventos gastrointestinais graves foi menor com o celecoxibe do que com o naproxeno (razão de risco: 0,71; IC 95%: 0,54-0,93; p = 0,01) e do que com o ibuprofeno (razão de risco: 0,65; IC 95%: 0,50-0,85; p = 0,002)²¹. No estudo PreSAP, não houve diferença entre o celecoxibe 400 mg/dia e o placebo na incidência de úlcera ou hemorragia gastrointestinal após três anos de seguimento²².



SEGURANÇA HEPÁTICA E NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

O celecoxibe não se associa a aumento das enzimas hepáticas²³⁻²⁵, diferente do diclofenaco, que se associou a aumento destas enzimas em 4% dos pacientes²⁵. Ainda, o uso do celecoxibe em pacientes com doença inflamatória intestinal mostrou taxas de exacerbação semelhantes ao placebo (3% com celecoxibe vs. 4% com placebo)²⁶.

SEGURANÇA GASTROINTESTINAL DO CELECOXIBE

O celecoxibe é um inibidor seletivo da COX-2 que apresenta excelente perfil de tolerabilidade gastrointestinal¹⁻²². Diversos estudos e metanálises mostraram que o celecoxibe não se associa a maior risco de eventos gastrointestinais em comparação ao placebo e ao paracetamol, inclusive com o uso prolongado^{2-11,18-22}. Em comparação aos AINEs não seletivos, o celecoxibe se associa à menor incidência de eventos gastrointestinais e úlceras gastroduodenais, mesmo com o uso concomitante de inibidores de bomba protônica¹²⁻¹⁶. Ainda, em comparação a outros inibidores seletivos da COX-2, o celecoxibe apresentou melhor perfil de segurança gastrointestinal¹⁷.

Referências Bibliográficas:

- McCormack PL. Celecoxib: A Review of Its Use for Symptomatic Relief in the Treatment of Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Drugs* 2011;71(18):2457-2489.
- Birbara C, Ruoff G, Sheldon E, et al. Efficacy and safety of rofecoxib 12.5mg and celecoxib 200 mg in two similarly designed osteoarthritis studies. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (1): 199-210.
- Gibofsky A, Williams GW, McKenna F, et al. Comparing the efficacy of cyclooxygenase 2-specific inhibitors in treating osteoarthritis: appropriate trial design considerations and results of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (11): 3102-11.
- McKenna F, Weaver A, Fiechter JJ, et al. COX-2-specific inhibitors in the management of osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *J Clin Rheumatol* 2001; 7 (3): 151-9.
- Smugar SS, Schnitzer TJ, Weaver AL, et al. Rofecoxib 12.5mg, rofecoxib 25mg, and celecoxib 200mg in the treatment of symptomatic osteoarthritis: results of two similarly designed studies. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (7): 1353-67.
- Williams GW, Entinger RE, Ruderman EM, et al. Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib: a randomized, controlled trial. *J Clin Rheumatol* 2000 Apr 6 (2): 65-74.
- Williams GW, Hubbard RC, Yu SS, et al. Comparison of once-daily and twice-daily administration of celecoxib for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clin Ther* 2001;23(2):213-27.
- Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomized, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (8): 931-9.
- Bensen WG, Fiechter JJ, McMillen JL, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74 (11): 1095-105.
- Geba GP, Weaver AL, Polis AB, et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002;287(1):64-71.
- Schnitzer TJ, Weaver AL, Polis AB, et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee: a combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol* 2005;32(6):1093-105.
- Hawkey CJ, Svoboda P, Fiedorowicz-Fabrycy J, et al. Gastrointestinal safety and tolerability of lumiracoxib compared with ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31(9):1804-10.
- Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96 (4): 1019-27.
- Emery B, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354(9196):2106-11.
- Chan FKL, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9736):173-9.
- Cryer B, Li C, Simon L, et al. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded end point (PROBE) trial [abstract no. 52]. American College of Gastroenterology 2011 Annual Scientific Meeting; 2011 Oct 28-Nov 2; Washington (DC).
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R, et al. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;331(7528):1310-6.
- Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006;119(3):255-66.
- Moore RA, Derry S, Mackinnon GI, et al. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R644-65.
- Xu C, Gu K, Yasen Y, Hou Y. Efficacy and Safety of Celecoxib Therapy in Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(20):e3585.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, Graham DY, Borer JS, Wisniewski LM, Wolksi KE, Wang Q, Menon V, Ruschitzka F, Gaffney M, Beckerman B, Berger ME, Bao W, Lincoff AM, PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016;375(26):2519-29.
- Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885-95.
- Dougados M, Behier JM, Jolchine J, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5.
- Barkhuizen A, Steinfield S, Robbins J, et al. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:1805-12.
- Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9.
- Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-11.