

COXIBES

- Inibidores Selectivos da CicloOxigenase (COX) 2 -

- J. DINIS CARMO -

Introdução

- É do conhecimento geral serem os medicamentos do grupo dos A.I.N.E.s (Anti-Inflamatórios Não Esteroides) os fármacos mais utilizados em todo o mundo (mais de 13 000 000 unidades prescritas em Portugal em 2000).
- Igualmente, é cada vez mais frequente ou mesmo rotina, a prescrição de medicação profiláctica de fenómenos trombo-embólicos, especialmente em doentes sujeitos a uma operação protésica de substituição.
- Contudo, é sabido que a generalidade dos AINEs não específicos apresenta também uma acção anti-agregante plaquetária, podendo aumentar o tempo de hemorragia e coagulação, a hemorragia intra-operatória e potenciar a acção dos anti-trombóticos.
- Este efeito limita aliás o seu uso na analgesia Pré-Operatória que, comprovadamente, pode contribuir para melhorar o bem estar do doente e diminuir o consumo de analgésicos no pós-operatório (Preemptive Analgesic Effect, da literatura anglo-saxónica).

- Infelizmente estas substâncias não são inócuas.
- Nos EUA calcula-se que mais de 15 000 pessoas morrem por ano de hemorragia digestiva relacionado com o consumo crónico de AINEs.
- Para esta situação muito contribui o facto de uma parte significativa das complicações gastro-intestinais importantes ocorrer em doentes **assintomáticos**, sem história anterior de doença péptica, sem aviso prévio e de maneira totalmente imprevisível.
- A verdadeira dimensão deste problema poderá mesmo ser desconhecida, principalmente dos principais prescritores, uma vez que não é provável que um doente com hemorragia digestiva aguda recorra ao seu ortopedista/reumatologista ou mesmo ao seu médico de família para tratamento urgente desta situação.
- Justifica-se por isso a prescrição deste novo grupo de fármacos pelo menos nos grupos de maior risco.

primum non nocere ...



AINEs	Consumo - Unidades		Portugal	
	Mds	%	Ano	%
AINE - total	1 096 200	100	13 170 200	100
Ibuprofeno	345 200	31,5	4 200 500	31,8
Cloxacilina	201 200	18,4	2 448 400	18,9
Naproxeno	142 300	13,0	1 710 400	13,0
Flufenam	74 100	6,8	901 600	7,1
Meperidina	28 400	2,6	322 000	2,4
		72,1		72,0

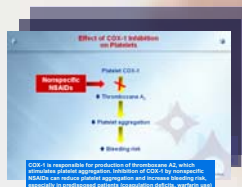
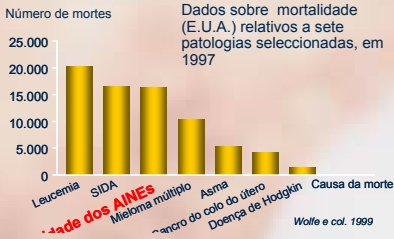
... doentes com uma história prévia de úlcera péptica e/ou hemorragia gastro-intestinal têm uma probabilidade

10x maior

que a população em geral de desenvolver uma hemorragia gastrointestinal quando tratados com AINE.

Inc. PDR ed. 2001, p. 2050 (USA)

Mortes associadas aos AINEs: a 'epidemia silenciosa'



AINE - efeitos secundários

- RENAL** (Alergia)
 - retenção de água / edema
 - perifoneia de função renal
 - proteinúria
 - falência renal aguda
 - S. nefrítico
 - nefrite intersticial
- CIRCULATORIO** ↑ T.A.
- INTERACÇÃO MEDICAMENTOSA**
- AGREGAÇÃO PLAQUETAR**
 - tempo de hemorragia ↑
 - coagulação ↓
 - anticoagulantes ↑

FUNDAMENTOS TEÓRICOS - AINE Inibidores Específicos da COX-2

Os Coxibes foram desenvolvidos a partir da descoberta que a COX não era única mas havia pelo menos 2 (COX1; COX2), c/ efeitos fisiológicos distintos. Segue-se uma ilustração das hipóteses teóricas e um resumo do desenvolvimento dos A.I.N.E.s, desde a descoberta da salicilina

1763 - **Edmund Stone** ... relata as propriedades medicinais do extrato adstringente da casca de salix alba (**salicilina**)

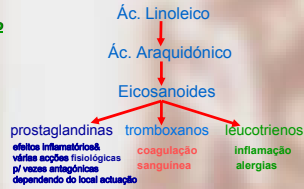
1897 - **Félix Hoffman** síntese **ác. acetilsalicílico**

1971 - **John Vane** -

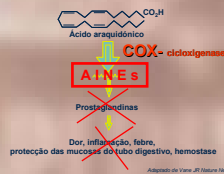
os AINEs produzem os seus efeitos anti-inflamatórios e anti-piréticos através da inibição da síntese das **prostaglandinas**



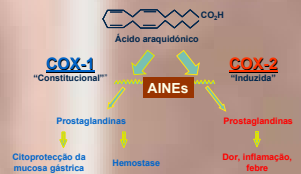
cascata fisiológica de produção



Vane ('70s)



Nova hipótese ('90s)



Expectativas

O que **se espera** de um inibidor específico da COX-2

- Eficácia idêntica aos AINEs clássicos
- Melhor tolerabilidade GI (queixas minor)
- Maior segurança GI (PUHs)
 - acidentes graves
 - mortalidade por AINEs
- Menos custos
 - co-prescrição
 - custos directos e indirectos das PUHs

PUH = perfurações, Úlceras, Hemorragias

"take home point": 2

- não há fundamento para iniciar uma terapia c/ coxibes (pelo menos como 1ª escolha) em doentes **sem risco** e, sobretudo, p/ **terapias de curta duração**. Também não devem ser utilizados como terapia alternativa aos outros AINEs, em caso de falta de resposta sintomática. A diferença dos coxibes é a **segurança gastro-intestinal**, não a maior eficácia.

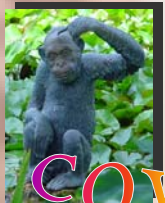
"take home point": "after September 30", 2004

(data da retirada do mercado do rofecoxib (vioxx))

o melhor medicamento (ou pelo menos, o mais seguro) nunca é o último, é sempre o

penúltimo...

"take home point": 1



- perante a evidência científica actual, será que é lícito presentemente, do ponto de vista ético, pelo menos em

doentes de risco

iniciar uma terapia antiinflamatória com outro tipo de AINEs ???...

coxibes

Expectativas

O que **não se espera** de um inibidor específico da COX-2

- Eficácia **superior** aos AINEs clássicos
- Efeito anti-agregante plaquetário
- Menor toxicidade sobre o rim
- Completa eliminação dos eventos GI
- Substituição dos corticoides

Bibliografia

- Carmo JD, Carmo EC. Utilização do rofecoxib administrado pré-operatariamente na prevenção e tratamento da dor pós-operatória (Preemptive Analgesic Effect). Poster, Congresso anual da SPOT, Madeira, Nov 2002
- Silverstein et al. Estudo CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) JAMA 2000; 284:1247-1255
- Singh G et al. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J Rheumatol 1999;26(suppl 56):18-24.
- Goldstein JL, et al. SUCCESS=Successful Celecoxib Efficacy and Safety Study. Data presented at: Digestive Disease Week; May 20-23, 2001; Atlanta, Ga.
- Armstrong CP, et al. Non-Steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. Gut. 1997;28:527-532.
- Reuben SS et al. The preemptive analgesic effect of Rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. Anesth Analg 2002; 94:55-9
- Ruben SS, Connely NR. Postoperative Analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. Anesth Analg 2000; 91:1221-1225
- Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993; 77:362-9