

# Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebrovasculares e Renais

*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Cardiovascular, Cerebrovascular and Renal Effects*

Michel Batlouni

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

## Resumo

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) encontram-se entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo. Essa classe heterogênea de fármacos inclui a aspirina e vários outros agentes inibidores da ciclo-oxigenase (COX), seletivos ou não. Os AINEs não seletivos são os mais antigos, e designados como tradicionais ou convencionais. Os AINEs seletivos para a COX-2 são designados COXIBEs. Nos últimos anos, tem sido questionada a segurança do uso dos AINEs na prática clínica, particularmente dos inibidores seletivos da COX-2. As evidências sobre o aumento do risco cardiovascular com o uso de AINEs são ainda incompletos, pela ausência de ensaios randomizados e controlados com poder para avaliar desfechos cardiovasculares relevantes. Entretanto, os resultados de estudos clínicos prospectivos e de meta-análises indicam que os inibidores seletivos da COX-2 exercem importantes efeitos cardiovasculares adversos, que incluem aumento do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hipertensão arterial. O risco desses efeitos adversos é maior em pacientes com história prévia de doença cardiovascular ou com alto risco para desenvolvê-la. Nesses pacientes, o uso de inibidores da COX-2 deve ser limitado àqueles para os quais não há alternativa apropriada e, mesmo assim, somente em doses baixas e pelo menor tempo necessário. Embora os efeitos adversos mais frequentes tenham sido relacionados à inibição seletiva da COX-2, a ausência de seletividade para essa isoenzima não elimina completamente o risco de eventos cardiovasculares, de modo que todos os fármacos do largo espectro dos AINEs somente devem ser prescritos após consideração do balanço risco/benefício.

## Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) encontram-se entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo. São

## Palavras-chave

Anti-inflamatórios não esteroides/efeitos adversos, risco, efeitos fisiológicos de drogas/coração/rim/cérebro.

**Correspondência:** Michel Batlouni •

Alameda Anapurus 238 - Indianópolis - 04087-000 - São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: batlouni@cardiol.br  
Artigo enviado em 12/02/09; revisado recebido em 12/02/09; aceito em 16/02/09.

utilizados principalmente no tratamento da inflamação, dor e edema, como também nas osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios músculo-esqueléticos. Essa classe heterogênea de fármacos inclui a aspirina e vários outros agentes inibidores da ciclo-oxigenase (COX), seletivos ou não (Tabela 1). A aspirina é o AINE mais antigo e amplamente estudado, porém é considerado separadamente dos demais, por seu uso predominante no tratamento das doenças cardiovasculares e cérebro-vasculares, em doses baixas<sup>1</sup>.

Os AINEs não seletivos são os mais antigos, designados tradicionais ou convencionais. Os AINEs seletivos para a COX-2 são designados COXIBEs<sup>2</sup>. Nos últimos anos, tem sido questionada a segurança do uso dos AINEs na prática clínica, particularmente dos inibidores seletivos da COX-2 em presença de determinadas condições e doenças, o que levou à retirada de alguns desses fármacos do mercado. Os AINEs tradicionais podem apresentar padrão de seletividade COX-2 similar ao dos COXIBEs, como é o caso do diclofenaco comparado com o celecoxibe, ou serem inibidores mais ativos da COX-1, como naproxeno e ibuprofeno.

## Fisiopatologia

A ativação da enzima fosfolipase A<sub>2</sub>, em resposta a vários estímulos, hidrolisa os fosfolípidos da membrana, liberando

**Tabela 1 - Classificação dos anti-inflamatórios não esteroides segundo sua seletividade para a ciclo-oxigenase**

Anti-inflamatórios não Esteroides Classificação	
Não seletivos (COX-1 e 2) (tradicionais, convencionais)	Seletivos (COX-2) (COXIBEs)
Aspirina	Rofecoxibe (Vioxx)
Acetaminofeno	Valdecoxibe (Bextra)
Indometacina (Indocid)	Parecoxibe
Ibuprofeno (Motrin, Dalsy)	Celecoxibe (Celebra)
Naproxeno (Naprosin)	Etoricoxibe (Arcoxia)
Sulindac (Clitoril)	Lumiracoxibe (Prexige)
Diclofenaco (Voltaren)	
Piroxicam (Feldene)	
β-Piroxicam (Cicladol)	
Meloxicam (Movatec)	
Cetoprofeno (Profenid)	

## Artigo de Revisão

ácido araquidônico no citoplasma. Este, por sua vez, serve de substrato para duas vias enzimáticas: ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase. Pela via da COX é gerada a prostaglandina (PG)  $H_2$ , que estimula a formação de vários prostanoides, incluindo diversas prostaglandinas -  $PGI_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_2\alpha$  -, e tromboxano  $A_2$ . Pela via da lipo-oxigenase formam-se leucotrienos, lipoxinas e outros produtos.

Em 1991, evidenciou-se a existência de duas isoformas da enzima ciclo-oxigenase, designadas COX-1 e COX-2, codificadas por diferentes genes, com estruturas químicas similares, 60% de homologia na sequência de aminoácidos e padrões singulares de expressão<sup>1-3</sup>. A isoforma COX-1 é expressa de forma *constitutiva* (constante) na maioria dos tecidos; enquanto a COX-2 é *induzida* nas inflamações. A COX-1 é essencial para a manutenção do estado fisiológico normal de muitos tecidos, incluindo a proteção da mucosa gastrointestinal; controle do fluxo sanguíneo renal; homeostasia; respostas autoimunes; funções pulmonares e do sistema nervoso central; cardiovasculares e reprodutivas<sup>3-5</sup>. A COX-2, induzida na inflamação por vários estímulos - como citocinas, endotoxinas e fatores de crescimento -, origina prostaglandinas indutoras, que contribuem ao desenvolvimento do edema, rubor, febre e hiperalgesia. A COX-2 se expressa também nas células vasculares endoteliais normais, que secretam prostaciclina em resposta ao estresse de cisalhamento. O bloqueio da COX-2 resulta em inibição da síntese de prostaciclina<sup>6-8</sup>.

As enzimas COX desempenham um importante papel na homeostasia cardiovascular. As plaquetas contêm apenas a COX-1. O tromboxano  $A_2$  ( $TXA_2$ ), sintetizado primariamente nas plaquetas pela atividade da COX-1, causa agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação de células

musculares lisas. De outra parte, a síntese de prostaciclina, amplamente mediada pela atividade da COX-2 nas células endoteliais macrovasculares, contrapõe-se a esses efeitos. A prostaciclina é o principal prostanóide secretado pelas células endoteliais. Provoca relaxamento das células musculares lisas vasculares e é um potente vasodilatador. Além disso, por agir nos receptores IP das plaquetas, exerce importante atividade antiplaquetária<sup>9</sup>.

Diversos prostanóides, especialmente a prostaciclina e a  $PGE_2$ , são fundamentais para proteger a mucosa gástrica dos efeitos corrosivos do ácido estomacal, bem como para manter a condição naturalmente saudável da mucosa gástrica. Essas prostaglandinas são produzidas por ação da COX-1<sup>9</sup> (Figura 1). As consequências do bloqueio da COX-1 no trato gastrointestinal são a inibição da proteção de sua mucosa e o aumento da secreção ácida, podendo levar à erosão, ulceração, perfuração e hemorragia. A probabilidade de ocorrência de úlcera ou sangramento aumenta com o uso em doses altas ou prolongada do AINE, administração concomitante de corticosteróides e/ou anticoagulantes, tabagismo, bebidas alcoólicas e idade avançada.

De outra parte, a inibição seletiva da COX-2 pode induzir à redução relativa da produção endotelial de prostaciclina, enquanto a produção plaquetária de  $TXA_2$  não é alterada. Esse desequilíbrio dos prostanóides hemostáticos pode aumentar o risco de trombose e de eventos vasculares. Demonstrou-se, também, em camundongos não anestesiados, que a COX-2 medeia efeitos cardioprotetores durante a fase tardia do pré-condicionamento miocárdico<sup>10</sup>. Contudo, a administração de inibidores da COX-2 aos animais, 24h após o pré-condicionamento isquêmico, elimina esse efeito cardioprotetor sobre o miocárdio "atordoado" e o infarto

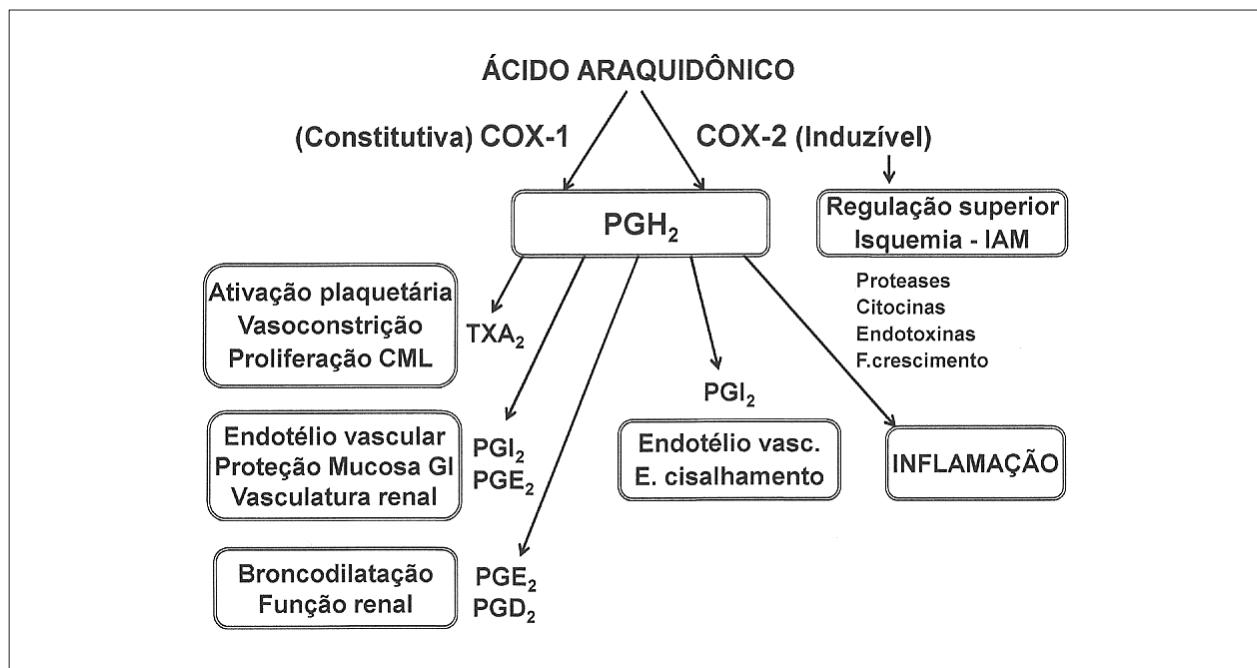


Fig. 1 - Representação esquemática dos efeitos relacionados à ativação da COX-1 e COX-2. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; IAM - infarto agudo do miocárdio.

do miocárdio. Estudos subsequentes indicaram que a regulação superior da COX-2 desempenha papel-chave na cardioproteção mediada pelas PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub><sup>10-12</sup>.

## Farmacologia

As diferenças nos efeitos biológicos dos inibidores da COX resultam do grau de seletividade para as duas isoenzimas, das variações teciduais específicas em sua distribuição e das enzimas que convertem a PGH<sub>2</sub> em prostanoídes específicos.

Os AINEs não seletivos da COX inibem a produção de prostaglandinas na mucosa gastrointestinal, podendo causar gastroduadinite, úlcera gástrica e sangramento digestivo. Esses AINEs, como a aspirina, reduzem a produção plaquetária de TXA<sub>2</sub>, devido ao bloqueio da COX-1, e previnem a trombose arterial (Figura 2). Recentemente, tem sido postulado que os inibidores seletivos da COX-2 aumentam o risco cardiovascular. Esses agentes não bloqueiam a formação de TXA<sub>2</sub>, nem exercem ação antiplaquetária, devido à inibição mínima da COX-1, porém reduzem a produção de prostaciclina<sup>12</sup>. O aumento do risco cardiovascular poderia resultar da não oposição às ações do TXA<sub>2</sub> e da propensão à trombose. Além disso, vários modelos experimentais têm mostrado o efeito cardioprotetor da COX-2, que poderia ser bloqueado pelos inibidores dessa isoforma. A COX-2 se expressa em níveis baixos pelas células endoteliais em condições estáticas, porém é induzida pelo estresse de cisalhamento<sup>8</sup>. Esses achados sugerem que a redução da produção de prostaciclina, secundária ao decréscimo da COX-2, pode aumentar o risco de aterogênese focal em locais de bifurcação vascular.

A partir da década de 1960, muitos AINEs não seletivos foram introduzidos na prática clínica. Esses AINEs, tradicionais ou convencionais, apresentam efeitos inibitórios variados em

relação à COX-1 e COX-2, bem como aos efeitos colaterais no tubo digestivo. A aspirina é aproximadamente 166 vezes mais potente como inibidor da COX-1 em relação à COX-2<sup>13</sup>. A aspirina acetila e inibe irreversivelmente a isoenzima COX-1, o que leva à inibição plaquetária completa, pelo tempo de vida das plaquetas<sup>14</sup>. Outros AINEs não seletivos, como naproxeno, ibuprofeno e piroxicam, causam inibição variável da COX-1 e COX-2 e provocam inibição plaquetária reversível.

## Efeitos cardiovasculares

Devido à relativa escassez da expressão da COX-2 no trato gastrointestinal e sua grande expressão nos tecidos inflamatórios e/ou doloridos, foram desenvolvidos e introduzidos na terapêutica, a partir de 1999, os inibidores seletivos da COX-2, designados COXIBEs, com o objetivo de minimizar a toxicidade gastrointestinal dos AINEs não seletivos<sup>15</sup>. Os COXIBEs são tão ou mais eficazes que os AINEs não seletivos para o tratamento da inflamação e sintomas associados. Entretanto, como as plaquetas expressam primariamente a COX-1, esses fármacos não têm propriedades antitrombóticas. Com base em experimentos animais, observação de registros e ensaios clínicos, propôs-se que as mais importantes consequências da inibição seletiva da COX-2 em relação ao coração são a propensão à trombose, pelo desvio do balanço pró-trombótico/antitrombótico na superfície endotelial, além da perda do efeito protetor da regulação superior da COX-2 na isquemia miocárdica e no infarto do miocárdio<sup>15-17</sup> (Figura 3).

## Efeitos renais

Prostaglandinas homeostáticas - prostaciclina, PGE<sub>2</sub> e PGD<sub>2</sub> -, geradas por ação da COX-1 em distintas regiões dos rins, dilatam a vasculatura, diminuem a resistência

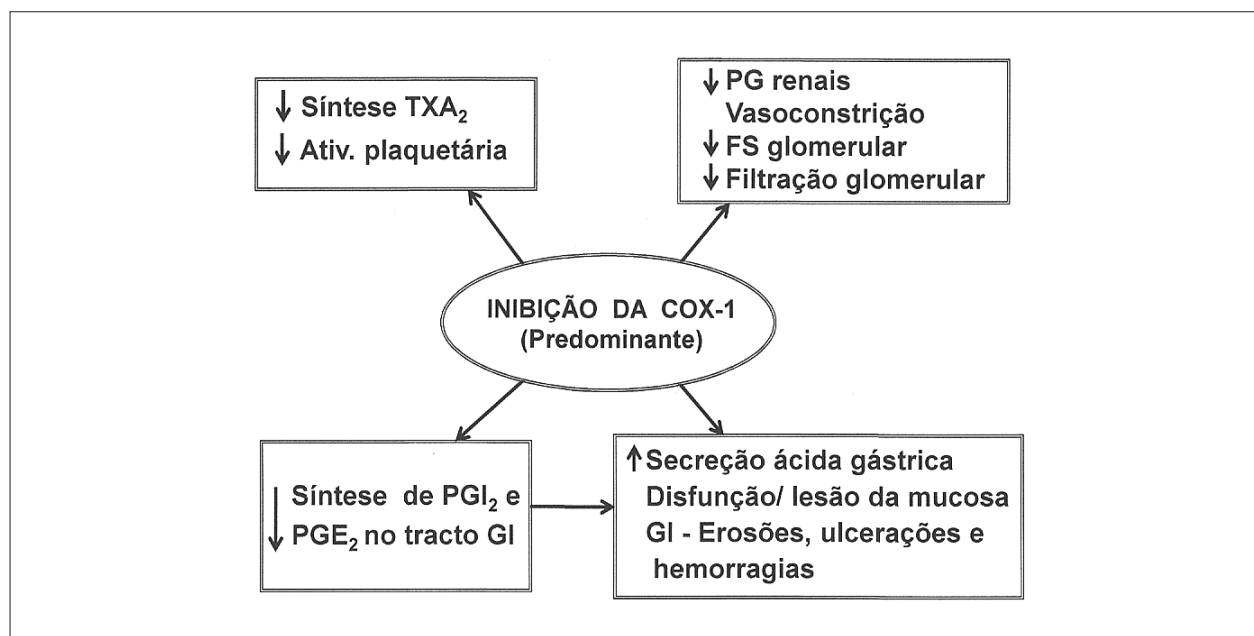


Fig. 2 - Representação dos efeitos relacionados à inibição de COX-1. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI - gastrointestinal.

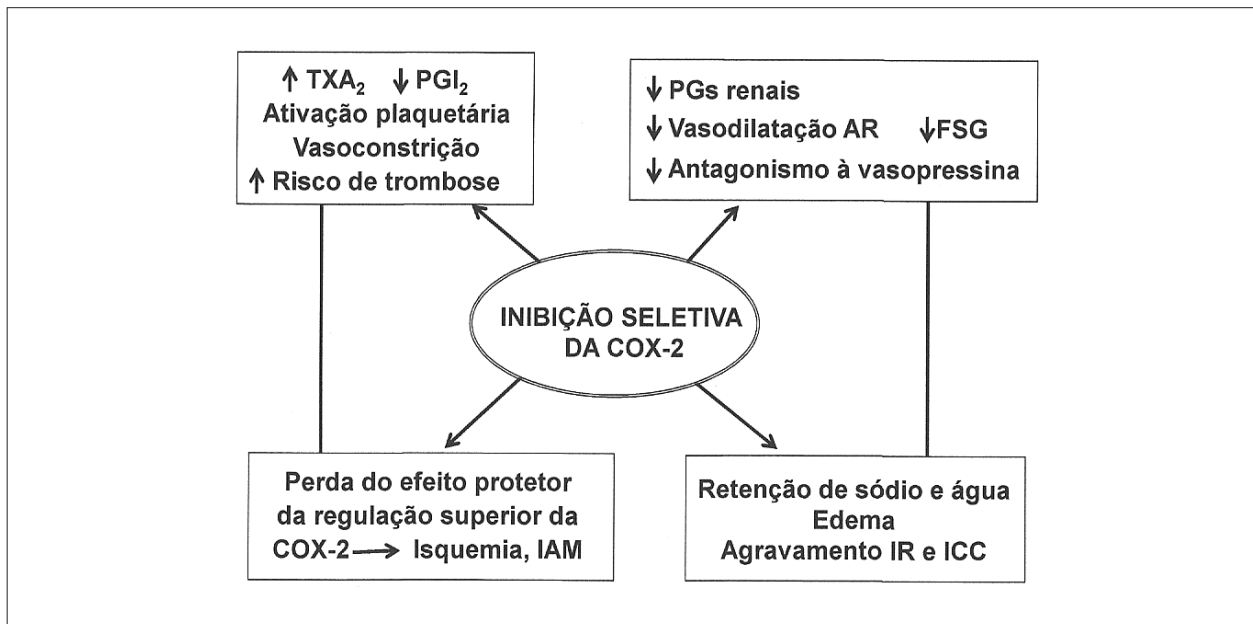


Fig. 3 - Representação esquemática dos efeitos relacionados à inibição da COX-2. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI - gastrointestinal; AR - arteriolar renal; FSG - fluxo sanguíneo glomerular; IAM - infarto agudo do miocárdio; ICC - insuficiência cardíaca; IR - insuficiência renal.

vascular renal e aumentam a perfusão do órgão. Isso leva à redistribuição do fluxo sanguíneo da córtex renal para os néfrons na região intramedular<sup>18,19</sup>. A inibição desses mecanismos tende a diminuir a perfusão renal total e redistribuir o fluxo sanguíneo para o córtex, processo que culmina em vasoconstrição renal aguda, isquemia medular e, em certas condições, insuficiência renal aguda.

Além disso, PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub>α medeiam efeitos diuréticos e natriuréticos, enquanto PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> antagonizam a ação da vasopressina. Ambas, geradas nos glomérulos, contribuem para manter a taxa de filtração glomerular. Essas prostaglandinas constituem um mecanismo autorregulador em presença da diminuição da perfusão renal, como na insuficiência cardíaca e em condições de hipovolemia.

As respostas à diminuição do fluxo sanguíneo renal e às alterações hemodinâmicas renais incluem a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que resulta em vasoconstrição e retenção de sódio e água, e na estimulação do sistema nervoso simpático, que aumenta adicionalmente o tônus vascular. Nessas situações, as prostaglandinas promovem dilatação compensatória da vasculatura renal para assegurar um fluxo sanguíneo normal e prevenir a deterioração funcional aguda do rim. Além disso, essas prostaglandinas reduzem a liberação de noradrenalina, o que também favorece a vasodilatação. É devido, em grande parte, à atenuação desses mecanismos contrarregulatórios mediados pelas prostaglandinas que os AINEs comprometem a função renal, especialmente em pacientes de alto risco, que já apresentam redução da perfusão renal (Figura 4).

Retenção de sódio e água e edema são efeitos colaterais dos AINEs, mas são habitualmente leves e subclínicos<sup>18,20</sup>. A prevalência de edema sintomático é de 3% a 5%<sup>21</sup>. Outra reação potencialmente adversa induzida pelos AINEs é

a hipercalemia. Os AINEs atenuam a liberação de renina mediada pelas prostaglandinas, reduzem a formação de aldosterona e, em consequência, diminuem a excreção de potássio. Além disso, em presença de fluxo glomerular diminuído, a oposição aos efeitos natriuréticos e diuréticos das prostaglandinas pelos AINEs pode aumentar a reabsorção de sódio e água no túbulo renal, com diminuição da troca Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> no néfron distal<sup>22</sup>. Os pacientes mais suscetíveis a desenvolver hipercalemia são os que usam simultaneamente suplemento de potássio, diuréticos poupadores de potássio e/ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), além daqueles que têm disfunção renal basal, insuficiência cardíaca ou diabetes melito<sup>21</sup>.

As complicações renais induzidas pelos AINEs são reversíveis com a supressão desses fármacos. Entretanto, em presença de condições adversas associadas, podem, embora raramente, provocar disfunção renal aguda, síndrome nefrótica, nefrite intersticial ou necrose papilar renal.

O uso prolongado de AINEs pode causar elevação de 5 a 6 mmHg da pressão arterial média, principalmente em hipertensos, e interferir com os efeitos anti-hipertensivos de diuréticos, betabloqueadores e inibidores da ECA. Entretanto, há grande variação dos resultados entre os fármacos e entre os estudos clínicos.

### Estudos clínicos

Alguns estudos experimentais e clínicos sugeriram uma provável relação entre inibidores da COX-2 e o aumento do risco cardiovascular. Até o presente, nenhum ensaio prospectivo completo avaliou esse problema. Contudo, estudos clínicos planejados para avaliar desfechos gastrointestinais relataram eventos cardiovasculares. Os resultados desses estudos clínicos, que usaram diferentes inibidores da COX-2,

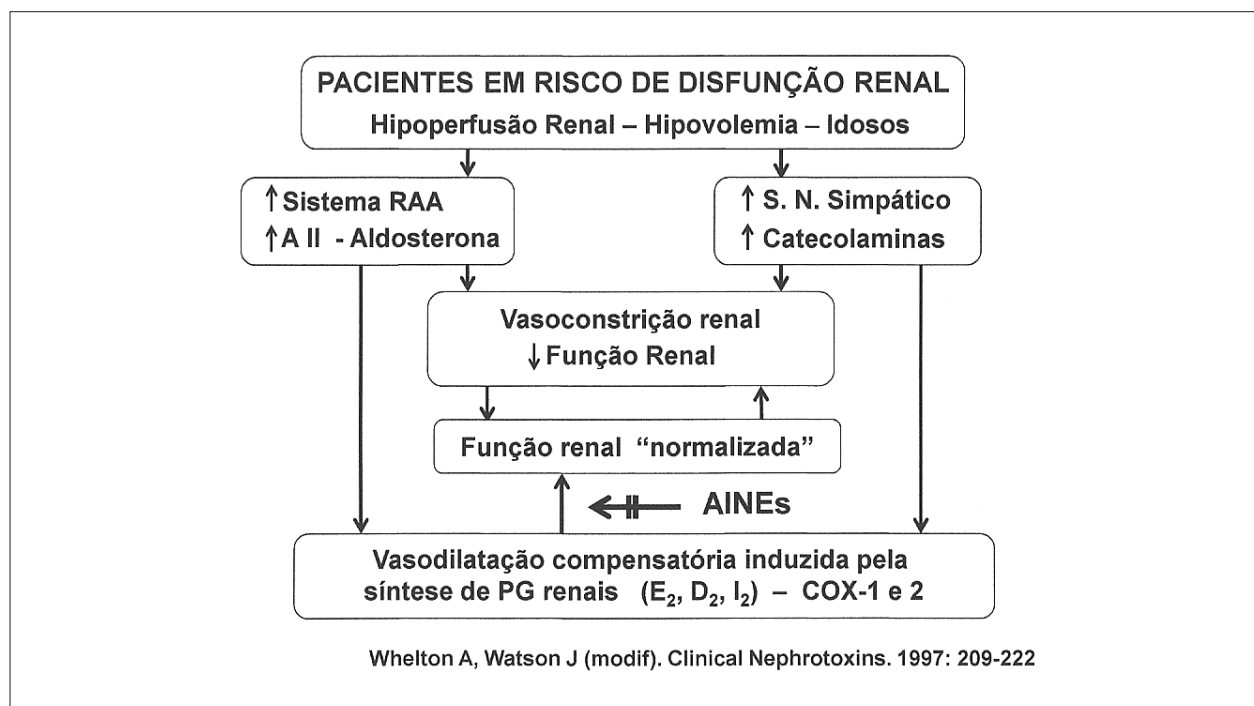


Fig. 4 - Representação esquemática dos efeitos dos AINEs no bloqueio das ações compensatórias induzidas pelas prostaglandinas em presença de disfunção renal. All - angiotensina II; PG - prostaglandina; RAA - renina-angiotensina-aldosterona; Seta = inibição.

foram inconsistentes e é provável que o estado de risco basal do paciente desempenhe um importante papel.

### Eventos cardiovasculares

Os primeiros estudos avaliaram o rofecoxibe, que já foi retirado do mercado. O *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study* (VIGOR)<sup>23</sup> comparou o rofecoxibe, 50 mg/dia, com o naproxeno, 500 mg duas vezes ao dia, em 8.076 pacientes com artrite reumatoide. Foram excluídos pacientes com eventos cardiovasculares recentes ou em uso de aspirina. O desfecho primário foi evento gastrointestinal alto. Embora não fosse objetivo do estudo, observou-se maior incidência de infarto do miocárdio com rofecoxibe (0,4%/ano), comparado com naproxeno (0,1%/ano). O sangramento gastrointestinal foi significativamente menor com rofecoxibe, comparado com naproxeno (RR (risco relativo) 0,4). O naproxeno é um inibidor forte da COX-1 e inibe em 71% a COX-2, enquanto o diclofenaco inibe essa isoenzima em 94%<sup>24</sup>.

O *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term MEDAL Study Program*<sup>25</sup> comparou o agente altamente seletivo para inibição da COX-2 (etoricoxibe) com um AINE tradicional, o diclofenaco, relativamente menos seletivo para inibição da COX-2. Esse estudo não mostrou inferioridade do etoricoxibe comparado com diclofenaco, em relação aos eventos cardiovasculares trombóticos.

Embora no estudo VIGOR<sup>23</sup> tenha sido relatado o aumento na taxa de infarto do miocárdio entre os pacientes alocados para rofecoxibe, em comparação com naproxeno (4 vs 1;  $p < 0,001$ ), essa diferença pode ter ocorrido em parte devido ao efeito inibidor da agregação plaquetária do

naproxeno no esquema posológico utilizado. Contudo, os resultados do APPROVE - *The Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX*<sup>24</sup> -, o primeiro grande estudo que comparou um inibidor seletivo da COX-2 com placebo, mostraram aumento de duas vezes nos eventos vasculares com o rofecoxibe. Logo após, o estudo APC<sup>5</sup>, que comparou celecoxibe com placebo, relatou incidência similar de eventos vasculares com esse AINE seletivo<sup>26</sup>. Entretanto, no *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study* (CLASS)<sup>27</sup>, que incluiu 8.059 pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide, tratados com celecoxibe, 400 mg duas vezes do dia, ou com outro inibidor não seletivo da COX (ibuprofeno 800 mg, três vezes ao dia, ou diclofenaco, 75 mg duas vezes ao dia), não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de eventos cardiovasculares entre os grupos. As taxas de sangramento foram maiores com ibuprofeno e diclofenaco (6,0%) em comparação com celecoxibe (3,1%). Deve ser assinalado que diclofenaco e ibuprofeno exercem atividade antiplaquetária relativamente fraca.

Em 2006, Kearney e cols.<sup>28</sup> publicaram os resultados de meta-análise de 138 estudos randomizados envolvendo AINEs tradicionais e inibidores seletivos da COX-2, comparando-os com placebo e entre si. O desfecho primário foi evento vascular grave, definido como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte vascular. Globalmente, em 121 estudos controlados com placebo, ocorreram 216 eventos vasculares em 18.190 pacientes/ano tratados com inibidor seletivo da COX-2 (1,2%/ano), comparados com 112 eventos vasculares em 12.639 pacientes/ano no grupo placebo (0,9%/ano), correspondendo a aumento relativo de 42% na incidência de um primeiro evento vascular grave (*rate ratio* 1,42,  $p =$

0,003), sem heterogeneidade significativa entre os diferentes inibidores seletivos da COX-2.

Esse resultado foi principalmente atribuível ao aumento do risco de infarto do miocárdio (0,6%/ano vs 0,33%/ano; *rate ratio* 1,86;  $p = 0,0003$ ), com pequena diferença nos outros desfechos vasculares. Cerca de dois terços dos eventos vasculares ocorreram entre os nove estudos de longo prazo (um ano ou mais de tratamento esquematizado, média de 139 semanas). Nesses estudos, o uso de inibidor seletivo da COX-2 associou-se ao aumento de 45% na incidência de eventos vasculares (*rate ratio* 1,45;  $p = 0,005$ ), sem heterogeneidade significativa entre o *rate ratio* de eventos. No total, a incidência de eventos vasculares graves foi similar entre um inibidor seletivo da COX-2 e qualquer AINE tradicional (1,0%/ano vs 0,9%/ano). Contudo, observou-se acentuada heterogeneidade entre os estudos que compararam um inibidor seletivo da COX-2 com naproxeno: eventos vasculares (*rate ratio* 1,57;  $p = 0,0006$ ); infarto do miocárdio ( $p = 0,04$ ); acidente vascular cerebral (AVC) ( $p = 0,06$ ); morte vascular ( $p = 0,02$ ).

O resumo do *rate ratio* de eventos vasculares, em comparação com placebo, foi 0,92 para naproxeno, 1,51 para ibuprofeno e 1,63 para diclofenaco. Em conclusão, os inibidores seletivos da COX-2 associaram-se ao aumento moderado do risco de eventos vasculares; o mesmo ocorreu com os AINEs não seletivos ibuprofeno e diclofenaco em altas doses, porém não com naproxeno. Em relação à associação de um AINE com aspirina, as evidências indicam que o ibuprofeno, porém não o acetaminofeno, diclofenaco ou rofecoxibe, interfere com a capacidade da aspirina de acetilar irreversivelmente a enzima COX-1 plaquetária. Isso poderia reduzir o efeito protetor da aspirina contra os eventos aterotrombóticos.

Recentemente, Garcia Rodriguez e cols.<sup>29</sup> avaliaram a associação entre a frequência, dose e duração do uso de diferentes AINEs e o risco de infarto do miocárdio na população geral, em estudo de coorte retrospectivo. Verificaram também se o grau de inibição da COX-2 no sangue total pode ser um preditor bioquímico "substituto" para o risco de infarto do miocárdio associado aos AINEs. Foram identificados 8.852 casos de infarto não fatal em pacientes com 50 a 80 anos, entre 2000 e 2005, e realizada a análise de casos-controle. Correlacionou-se o risco de infarto com o grau de inibição da COX-1 plaquetária e da COX-2 monocítica *in vitro* pela concentração terapêutica média de cada AINE.

O risco de infarto do miocárdio aumentou com o uso habitual de AINEs (RR 1,35; intervalo de confiança - IC 1,23 a 1,48) e esse risco correlacionou-se com a posologia e a duração do tratamento. O grupo de AINEs com grau de inibição da COX-2 menor do que 90% - ibuprofeno, meloxicam, celicoxibe e etoricoxibe -, apresentou RR de 1,18 (IC 1,02 a 1,28) enquanto o grupo de AINEs com inibição maior da COX-2 - rofecoxibe, indometacina, diclofenaco e piroxicam -, apresentou RR 1,60 (IC 1,41 a 1,81;  $p < 0,01$  para interação). O grau de inibição da atividade da COX-1 e COX-2 no sangue total, *in vitro*, induzido pelos AINEs individualmente, mostrou que, com exceção do naproxeno

e ibuprofeno, todos os outros inibiram a COX-2 mais intensamente que a COX-1, em concentrações terapêuticas. Concluíram os autores que a magnitude da inibição da prostaciclina dependente da COX-2 pode representar o fator principal para o risco aumentado de infarto do miocárdio entre os AINEs, com supressão não funcional da COX-1. Essa propriedade é compartilhada pela maioria dos AINEs tradicionais e COXIBs, e a determinação da concentração da COX-2 no sangue total pode representar um desfecho substituto para prever o risco cardiovascular desses fármacos. A separação dos AINEs em inibidores seletivos ou não da COX-2 representa apenas parcialmente a predição do risco cardiovascular dos AINEs. Esses resultados são consistentes com os de estudos casos-controle e ensaios clínicos randomizados<sup>28,30</sup>, porém, só parcialmente com a visão atual de que a seletividade para a COX-2 é um atributo necessário para o risco cardiovascular. Em verdade, demonstrou-se que a ação prolongada e doses altas do composto ativo associam-se com risco aumentado para qualquer AINE. Esses achados sugerem que o grau de inibição da COX por níveis terapêuticos de AINEs deve ser considerado o maior determinante do risco cardiovascular<sup>5,31,32</sup>.

Considerando que a vasculatura e a COX-2 são as fontes e os catalisadores mais importantes da PGI<sub>2</sub>,<sup>5</sup> os autores inferiram que somente a redução profunda da atividade da COX-2 ( $\geq 95\%$ ) resulta em uma redução substancial da síntese da PGI<sub>2</sub> *in vivo*, e, eventualmente, ao aumento do risco de infarto do miocárdio<sup>29</sup>. Portanto, o aumento do risco cardiovascular parece estar nitidamente ligado à efetiva inibição da COX-2, a menos que atenuada pela inibição efetiva concomitante da COX-1 plaquetária.

### Hipertensão arterial

Duas grandes meta-análises<sup>33,34</sup>, englobando mais de 90 ensaios clínicos, demonstraram que os AINEs podem elevar a pressão arterial. Em ambas, a elevação ocorreu em maior magnitude nos pacientes hipertensos. Na análise de Pope e cols.<sup>33</sup>, indometacina e naproxeno elevaram a pressão arterial média em 3,59 mmHg e 3,74 mmHg, respectivamente. O piroxicam exerceu aumento negligível (0,49 mmHg) da pressão arterial média. O aumento da pressão arterial provocado pelos AINEs associou-se ao declínio significativo das concentrações de prostaglandinas e renina.

Na meta-análise de Jonhson e cols.<sup>34</sup>, os dados mostraram que os AINEs aumentaram a pressão arterial supina média em cerca de 5,0 mmHg. O piroxicam induziu o aumento mais elevado (6,2 mmHg). Aspirina, sulindac e flubiprofeno apresentaram a menor elevação da pressão arterial; indometacina e ibuprofeno exerceram efeitos intermediários.

O conjunto de dados também mostrou que os AINEs interferem com os efeitos anti-hipertensivos das diversas classes desses agentes, especialmente daquelas cujo mecanismo de ação envolve também a síntese das prostaglandinas vasodilatadoras, como diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores. Bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas dos receptores de angiotensina II sofreram menor interferência dos AINEs em seus efeitos<sup>18,35</sup>.

### Eventos cérebro-vasculares

Nos ensaios clínicos, o uso dos AINEs inibidores seletivos da COX-2 associaram-se ao risco aumentado de eventos cardiovasculares e morte<sup>36</sup>. A maioria das análises *post hoc* dos ensaios mostrou como desfecho clínico os eventos cardiovasculares e cérebro-vasculares combinados, sem outra especificação do risco cardiovascular<sup>36</sup>. A meta-análise de Kearney e cols.<sup>28</sup> não mostrou diferença na incidência de eventos cérebro-vasculares com os AINEs.

Recentemente, Haag e cols.<sup>37</sup> avaliaram 7.636 indivíduos com idade média de 70,2 anos, dos quais 61,3% eram mulheres, sem manifestação de isquemia cerebral prévia (1991-1993), para incidência de acidente vascular cerebral (AVC) até setembro de 2004. Em 70.063 pessoas/ano de seguimento (média = 9,2 anos), 807 indivíduos desenvolveram AVC (460 isquêmicos, 74 hemorrágicos e 273 não especificados). Os usuários habituais de AINEs não seletivos (HR 1,72; IC 95%; 1,22 a 2,44) e de inibidores seletivos da COX-2 (HR 2,75; IC 1,28 a 5,95) tiveram maior risco de AVC, porém não os que tomaram inibidores seletivos da COX-1 (HR 1,1; IC 0,41 a 2,97). O *hazard ratio* para AVC isquêmico foi de 1,68 (1,05 a 2,69) para agentes não seletivos, e de 4,54 (2,06 a 9,98) para os seletivos da COX-2. Considerados separadamente, o uso corrente de naproxeno (não seletivo) associou-se a HR 2,63 (IC 1,47 a 4,72) e de rofecoxibe (seletivo para COX-2) a maior risco de AVC (HR 3,38; IC 1,48 a 7,74). Os *hazard ratios* para diclofenaco (1,60; 1,0 a 2,57), ibuprofeno (1,47; 0,73 a 3,00) e celecoxibe (3,79; 0,52 a 2,76) foram maiores que 1,00, porém não alcançaram significância estatística.

Concluíram os autores que, na população geral, o risco de AVC foi maior com o uso corrente de AINEs seletivos, porém não limitado a estes, pois ocorre também com os AINEs não seletivos.

### Insuficiência cardíaca

A adição de um AINE ao esquema terapêutico de paciente em uso de diurético para controle de doença cardiovascular, associada a retenção de sódio e água, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Em estudo envolvendo cerca de 10.000 indivíduos, com 55 anos ou mais, o uso concomitante de diuréticos e AINEs associou-se ao aumento de duas vezes na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca<sup>38</sup>. Pacientes com história prévia de insuficiência cardíaca congestiva apresentaram maior risco<sup>38</sup>.

### Efeitos gastrointestinais

Os efeitos colaterais mais importantes dos AINEs ocorrem no aparelho gastrointestinal. Aproximadamente 20% dos pacientes não toleram o tratamento com AINEs devido a tais efeitos, incluindo dor abdominal, azia e diarreia<sup>16</sup>. O tratamento em longo prazo pode causar erosões e úlceras gástricas e duodenais. Embora muitos desses pacientes não tenham sintomas, apresentam risco alto de desenvolver complicações graves, como sangramento e perfuração do estômago. O risco anual dessas complicações graves é de 1% a 4% no tratamento crônico com AINEs. São mais suscetíveis de apresentá-los os pacientes idosos, do sexo feminino,

com artrite reumatoide, história prévia de sangramento gastroduodenal, em uso de agentes antitrombóticos ou corticosteroides, altas doses de AINEs e presença de doença sistêmica grave.

Esses efeitos colaterais resultam do bloqueio da COX-1 na mucosa gastrointestinal e na consequente inibição da produção de prostaciclina, PGE<sub>2</sub> e PGD<sub>2</sub> no estômago<sup>39</sup>. Essas prostaglandinas servem como agentes citoprotetores da mucosa gastrointestinal; inibem a secreção ácida pelo estômago, aumentam o fluxo sanguíneo local e a secreção de muco citoprotetor. Em pacientes com gastroduodenite, úlcera e, sobretudo, sangramento digestivo, deve-se usar inibidores da bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol etc) diariamente e administrar os AINEs após as refeições<sup>40</sup>.

### Conclusões

As evidências sobre o aumento do risco cardiovascular com o uso de AINEs, particularmente dos inibidores seletivos da COX-2, são ainda incompletas. Principalmente pela ausência de ensaios randomizados e controlados com poder para avaliar desfechos cardiovasculares relevantes. Como as diferenças entre os diversos AINEs são provavelmente pequenas, grandes ensaios clínicos comparativos são necessários para identificar qual esquema anti-inflamatório minimiza a carga total dos desfechos cardiovasculares e gastrointestinais adversos. Entretanto, os resultados de estudos clínicos e de meta-análises indicam que os inibidores seletivos da COX-2 exercem importantes efeitos cardiovasculares adversos, que incluem aumento do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hipertensão arterial. O risco desses efeitos adversos é maior em pacientes com história prévia de doença cardiovascular ou com alto risco para desenvolvê-la. Nesses pacientes, o uso de inibidores da COX-2 deve ser limitado àqueles para os quais não há alternativa apropriada e, mesmo assim, somente em doses baixas e pelo menor tempo necessário. Além disso, mais dados são necessários sobre a segurança cardiovascular dos AINEs tradicionais<sup>9</sup>. Embora os efeitos adversos mais frequentes tenham sido relacionados à inibição seletiva da COX-2, a ausência de seletividade para essa isoenzima não elimina completamente o risco de eventos cardiovasculares, de modo que todos os fármacos do largo espectro dos AINEs somente devem ser prescritos após consideração do balanço risco/benefício.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Referências

1. Howard, Patricia A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 519-25.
2. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998; 104: 413-21.
3. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998; 104 (Suppl 3A): 2S-8S.
4. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005; 112: 759-70.
5. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006; 116: 4-15.
6. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 10417-22.
7. FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med*. 1984; 310:1065-1068.
8. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1709-11.
9. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115 (12): 1634-42.
10. Shinmura K, Tang XL, Wang Y, Xuan YT, Liu SQ, Takano H, et al. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 10197-202.
11. Bolli R, Shinmura K, Tang XL, Kodani E, Xuan YT, Guo Y, et al. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX-2): COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res*. 2002; 55: 506-19.
12. Fitzgerald GA, Austin YCS. COX-2 inhibitors and cardiovascular system *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19 (Suppl 25): S31-6.
13. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:230-5.
14. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001; 345: 433-42.
15. Abraham NS, El-Sereg HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 913-24.
16. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACC/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID Use: a report of the American College of Cardiology Foundation task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008; 118; 1894-909.
17. Mkherrjee D. Does a coxib-associated risk limit the clinical use of the compounds as analgesic anti-inflammatory drugs? Arguments in favor. *Thromb Haemost*. 2006; 96: 407-12.
18. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999; 106 (5B): 13S-24S.
19. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts LJ 2nd. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation. *N Engl J Med*. 1998; 319 (12): 761-7.
20. Clive DM, Stroff JS. Renal syndromes associated with nonsteroid anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1984; 310: 563-72.
21. Whelton A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. In: Greenberg A. (ed.). *Primer on kidney diseases*. San Diego, CA: Academic Press; 1994. p. 163-7.
22. Blum M, Aviram A. Ibuprofen-induced hyponatremia. *Rheumatol Rehab*. 1980; 19 (4): 258-9.
23. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1520-8.
24. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1092-102.
25. Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, Laine L. MEDAL Steering Committee. Clinical trial design and patients demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term (MEDAL) study program: cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2006; 152: 237-45.
26. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeiffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1071-80.
27. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. For the Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. 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.
28. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Hall 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; 332: 1302-8.
29. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Pratiagnani P. Role of dose pontency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1628-36.
30. McGettingan 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; 296 (13): 1633-44.
31. Minuz P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: is prostacyclin inhibition the key event? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1637-9.
32. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 2008; 371: 270-3.
33. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 477-84.
34. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs on affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994; 121 (4): 289-300.
35. Ruoff GE. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk. *Clin Ther*. 1998; 20: 376-87.
36. Anderson F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemia. *Stroke*. 2006; 37 (7): 1725-30.
37. Haag Mendel DM, Michiel JB, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler Monique MB, Stricker Bruno HC. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (11): 1219-24.
38. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1108-12.
39. Lanasa A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 163-73.
40. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A meta-analysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2002; 29: 804-12.