

# PERFIL DE SEGURANÇA CARDIOVASCULAR DO ROFECOXIB

Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. *Eventos trombóticos cardiovasculares em estudos clínicos controlados com rofecoxib*. *Circulation*, 2001; 104: 2280–8

**Dr. Antonio Carlos Palandri Chagas**

Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração – FMUSP

**Dr. Alberto Carnieto Junior**

Pós-Graduando pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração – FMUSP

As várias classes de antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) apresentam diferentes efeitos inibitórios sobre a agregação plaquetária, o que pode resultar em diferentes riscos de eventos trombóticos cardiovasculares. Um estudo com o rofecoxib, um inibidor específico da ciclooxigenase-2 (COX-2), envolvendo pacientes com artrite reumatóide demonstrou diferença significativa no risco de eventos trombóticos cardiovasculares entre o rofecoxib e o naproxeno.

Recentemente, Konstam *et al.* publicaram uma análise combinada de dados individualizados de pacientes cujo objetivo foi determinar se houve excesso de eventos trombóticos cardiovasculares em pacientes tratados com rofecoxib em comparação àqueles tratados com placebo ou AINEs inibidores não-específicos da COX-2.

Os eventos trombóticos cardiovasculares foram avaliados em 23 estudos clínicos fase IIb a V, randômicos, duplo-cegos e controlados, que compararam o rofecoxib ao placebo, ao naproxeno (AINE que inibe quase completamente a função plaquetária) ou a outros AINEs tradicionais (diclofenaco, ibuprofeno e nabumetona). O “endpoint” combinado avaliou mortes cardiovasculares, hemorrágicas e de causa desconhecida; infartos do miocárdio não-fatais e acidentes vasculares cerebrais não-fatais. Mais de 28 mil pacientes foram avaliados, o que representa mais de 14 mil pacientes-ano sob risco. O risco relativo para o “endpoint” foi de 0,84 (95% IC: 0,51; 1,38) quando se comparou rofecoxib com placebo; 0,79 (95% IC: 0,40; 1,55) quando se comparou rofecoxib com outros AINEs, exceto naproxeno; e 1,69 (95% IC: 1,07; 2,69) quando se comparou rofecoxib com naproxeno.

Essa análise não demonstrou diferença estatisticamente significativa na incidência de eventos

cardiovasculares entre os pacientes que receberam rofecoxib e que receberam placebo ou AINEs tradicionais (diclofenaco, ibuprofeno e nabumetona). As diferenças entre rofecoxib e naproxeno provavelmente resultaram dos efeitos antiplaquetários do naproxeno. Além disso, o uso isolado do rofecoxib não proporciona proteção antitrombótica, pois não possui ação significativa sobre os mecanismos de anticoagulação, tampouco de pró-coagulação.

Esses resultados clínicos confirmam os primeiros estudos, que tinham a finalidade de verificar as funções das enzimas COX-1 e COX-2. Nesses estudos, verificou-se que a COX-1 é a principal enzima responsável pela formação do tromboxano A<sub>2</sub>, uma substância potencialmente vasoconstritora e pró-agregante plaquetária. Entretanto, a COX-2 é a enzima responsável pela formação da prostaglandina E<sub>2</sub>, que possui, principalmente, efeito pró-inflamatório, gerando vasodilatação local, quimiotaxia de leucócitos, dor e proliferação celular, com efeitos inexpressivos sobre o mecanismo de coagulação. Recentemente, observou-se que a COX-2 também está presente em grandes concentrações na placa de ateroma, levando à formação de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), tromboxano (TxA<sub>2</sub>) e outros prostanóides.

Conclui-se que, nessa análise, a inibição específica da COX-2 pelo rofecoxib não demonstrou aumentar o risco de eventos trombóticos cardiovasculares em comparação ao placebo ou aos AINEs tradicionais; além disso, o rofecoxib não tem ação como antiagregante plaquetário. Existem, ainda, observações iniciais de que os inibidores específicos da COX-2 poderiam, por meio de suas ações antiproliferativa e antimigratória de células inflamatórias, ter efeito antiaterogênico (Schönbeck U, Sukhova GK, Garber P et al. *Am J Pathol*, 1999; 155: 1281–91). ■