

INIBIDORES SELECTIVOS DA CICLOOXIGENASE-2 E A HIPERTENSÃO ARTERIAL: ANÁLISE DAS NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS REMETIDAS À UNIDADE DE FARMACOVIGILÂNCIA DO NORTE

Liliana Freitas

Aluna

Faculdade de Ciências da Saúde - UFP

9975@ufp.pt

Manuela Pinto Milne

Farmacêutica da Unidade de Farmacovigilância do Norte

manuelapinto@med.up.pt

Inês Vaz Ribeiro

Farmacêutica da Unidade de Farmacovigilância do Norte

inesvaz@med.up.pt

Carla M. Lopes

Professora Auxiliar

Faculdade de Ciências da Saúde - UFP

cmlopes@ufp.pt

RESUMO

O objectivo deste trabalho foi avaliar a possível relação entre a utilização de Anti Inflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxygenase-2 (ICOX-2) e o aparecimento de Hipertensão Arterial (HTA). Durante o período em análise, foram notificados, à Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), 11 casos de HTA relacionados com a utilização de ICOX-2 (6 etoricoxib e 5 ao rofecoxib). A HTA foi mais vezes notificada aos ICOX-2 (6,0%) do que aos AINEs não selectivos (1,6%) [RR = 3,8 (1,4-10,2)].

PALAVRAS-CHAVE: ICOX-2; Hipertensão Arterial; Farmacovigilância; Unidade de Farmacovigilância do Norte.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the possible relationship between the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors non-steroidal anti-inflammatory drugs (ICOX-2) and the high blood pressure (HBP). During the period in analysis, 11 cases of HBP related with the use of ICOX -2 (6 etoricoxib and 5 to rofecoxib) had been notified, to the Unidade de Farmacovigilância do Norte. The HBP was more times notified to the ICOX-2 (6.0%) then to the no selective NSAIDs (1.6%) [RR = 3.8 (1.4-10.2)].

KEY-WORDS: ICOX-2; High Blood Pressure; Pharmacovigilance; North Pharmacovigilance Unit.

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos são, sem dúvida, um dos milagres da nossa era. Eles ajudam a trazer saúde e uma vida mais longa à humanidade, afectando a vida de milhares de pessoas diariamente. Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar doenças, podem estar na origem de ocorrências mais ou menos nocivas que podem evoluir de forma mais ou menos grave nas pessoas que ao longo do tempo os vão usando pelos seus benefícios terapêuticos. Contudo, existem também muitas pessoas que tomam vários medicamentos e não demonstram qualquer reacção adversa. Esta dualidade é significativa e torna a Farmacovigilância uma actividade indispensável à regulação sanitária em qualquer país (WHO, 2002).

A Farmacovigilância pode ser definida como a ciência que compreende um conjunto de actividades de detecção, recolha e avaliação de reacções adversas a medicamentos (RAM) e de intervenção com o objectivo de minimizar o risco na utilização do medicamento comercializado (Inman, B., 1993). Esta ciência tem um papel essencial na protecção da Saúde Pública e assume uma função preponderante na avaliação permanente dos riscos e benefícios dos fármacos, sendo um instrumento fundamental na monitorização e garantia da segurança dos medicamentos.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992, como consequência da adesão de Portugal à Comunidade Económica Europeia. Este sistema baseia-se essencialmente na notificação espontânea de suspeitas de reacção adversa pelos profissionais de saúde (Freire, C., Correia-Nunes, A. M., 1994). Devem ser notificadas apenas as reacções adversas graves e/ou não descritas no resumo das características do medicamento (RCM). Estas notificações representam uma informação muito relevante para a monitorização do perfil de segurança do fármaco em causa, sem de modo algum, causarem uma sobrecarga excessiva quer para o notificador quer para o próprio sistema (Freire, C., Correia-Nunes, A. M., 1994).

O Sistema Nacional de Farmacovigilância constitui uma rede integrada de agentes que tem como objectivo garantir a utilização mais segura dos medicamentos disponíveis no mercado. Este é coordenado pelo Departamento de Farmacovigilância do INFARMED, que conjuntamente com as Unidades Regionais de Farmacovigilância define as normas e os princípios pelos quais se deve reger o seu funcionamento (Freire, C., Correia-Nunes, A.M., 1994).

O uso dos medicamentos varia conforme a idade, o sexo, as condições de saúde e outros factores de natureza social, económica ou demográfica. O consumo, segundo as classes terapêuticas, altera-se ao longo do tempo e da geografia (Chrischilles, E. A., Lemke, J. H., 1990).

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) integram o grupo dos fármacos mais comumente prescritos em todo o Mundo e estão entre os mais utilizados nas práticas de auto-medicação (Porteus, T., *et al.* 2005).

Estes agentes apresentam basicamente três tipos de efeitos, anti-inflamatório (modificação da reacção inflamatória), analgésico (redução de certos tipos de dor) e anti-pirético (redução da temperatura elevada). São usados principalmente no tratamento da artrite reumatóide, osteoartrite, artrite induzida pela gota, artrose, dismenorreia e enxaqueca (Goodman & Gilman, 1996).

Apesar do mecanismo de acção dos AINEs ainda não estar completamente determinado, é geralmente aceite que estes fármacos exercem a sua acção pela capacidade de inibir a produção de prostaglandinas (PGs) através da inibição da ciclooxigenase (COX). A COX é a enzima que catalisa a conversão do ácido araquidónico em endoperóxidos cíclicos, os precursores das PGs. A inibição da síntese das PGs explica as acções anti-pirética, analgésica e inibidora de plaquetas (Brune, K., Hinz, B., 2004).

Os diversos tipos de AINEs inibem de forma diferenciada as enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), sendo classificados como inibidores não selectivos e inibidores selectivos da COX-2 (ICOX-2) (Brune, K., Hinz, B., 2004).

A COX-1 faz parte da constituição do tracto gastrointestinal, sendo associada à produção de muco protector e à inibição da secreção gástrica, portanto, fármacos que inibem essa enzima causam diversos distúrbios no tracto digestivo (Wolfe, F. M., *et al.* 1999). Nas plaquetas, a COX-1 está associada à síntese do tromboxano A₂, substância que favorece a agregação e adesão plaquetária, portanto, a inibição da COX-1 está associada ao risco de sangramento cutâneo e gastrointestinal (Catella-Lawson, F., *et al.* 2001).

A COX-2 também está presente em diversos órgãos e tecidos normais, como cérebro, ossos, rins e endotélio vascular, mas não nas plaquetas (Catella-Lawson, F., *et al.* 2001). A síntese da COX-2 está aumentada nos processos inflamatórios, tanto nas articulações, como no endotélio vascular e tecido renal (Harris, R. C., 2002).

A toxicidade dos AINEs portanto depende, entre diversos factores, da sua acção mais ou menos selectiva sobre a COX 1 e a COX 2. Como ambas as enzimas estão presentes no tracto gastrointestinal e nos rins, todos os AINEs podem causar, em maior ou menor grau, lesões nesses órgãos (Laporte, J. R., *et al.* 2004).

Os AINEs inibidores da COX-1 são mais associados ao risco de lesões no tracto gastrointestinal, entretanto alguns estudos revelam que os ICOX-2 também causam lesões locais, acompanhadas ou não de sintomas. O risco de efeitos adversos gastrointestinais parece estar directamente associado à dose e tempo de uso (Bombardier, C., *et al.* 2000).

Os ICOX-2 são uma nova estratégia terapêutica, apresentando como vantagem em relação aos outros AINEs, a diminuição do risco de lesão gástrica. Os mais recentes fármacos disponíveis para o uso clínico são o etoricoxib e o celecoxib, ICOX-2 de primeira geração. Há poucos anos demonstraram eficácia como analgésicos e anti-artríticos (Fitzgerald, G. A., 2003).

Entretanto, efeitos indesejáveis como elevação da pressão arterial e riscos de problemas cardiovasculares foram relacionados com o uso deste grupo de fármacos (Mandani, M., *et al.*, 2003; Solomon, D.H., *et al.*, 2002, 2004; Juni, P., *et al.* 2004).

2. MÉTODO

Após uma análise da base de dados da Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), verificou-se que uma grande parte das notificações recebidas diziam respeito aos AINEs. Dentro deste grupo terapêutico destacaram-se as reacções adversas aos anti-inflamatórios inibidores específicos da ciclooxigenase-2, que demonstravam existir uma relação entre o aparecimento de Hipertensão Arterial (HTA) em doentes que consumiam fármacos pertencentes a esta classe terapêutica.

De Fevereiro a Junho de 2006, seleccionaram-se 200 resumos de artigos da base de dados da MEDLINE e do PubMed, usando as seguintes palavras-chave: *Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs, Adverse Effects and COX-2, ICOX-2 and Hypertension*. Alguns dos artigos, cujo acesso via *Internet* não foi possível, foram gentilmente cedidos pelos laboratórios Roche*.

Os 200 resumos foram analisados e excluíram-se 50 deles por não apresentarem os requisitos necessários, isto é, não existência de uma relação causal entre a administração de ICOX-2 e o aparecimento de HA em doentes que recorrem a este grupo farmacoterapêutico.

Após acesso aos 150 artigos completos, estes foram validados para a premissa em questão. Posteriormente, recorreu-se à base de dados da UFN e fez-se uma análise estatística dos dados utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 14.0, para Microsoft Windows.

Os fármacos foram seleccionados segundo a sua classificação farmacoterapêutica (DR-II Série nº 252-26 de Outubro de 2004):

9.1 Anti-inflamatórios não esteróides

- 9.1.1 – Derivados do ácido antranílico
- 9.1.2 – Derivados do ácido acético
- 9.1.3 – Derivados do ácido propiónico
- 9.1.4 – Derivados pirazolónicos
- 9.1.5 – Derivados do indol e do indeno
- 9.1.6 – Oxicans
- 9.1.7 – Derivados sulfanilamídicos
- 9.1.8 – Compostos não acídicos;
- 9.1.9 – Inibidores selectivos da COX- 2

Com base na codificação MedDRA, seleccionaram-se as RAM (*Hypertension, Arterial pressure increased e Hypertensive crisis*) e, foram usadas as seguintes variáveis: sexo dos doentes, idade, o tempo entre o início de tratamento com o princípio activo e a RAM (neste caso, o tempo que demorava até ao aparecimento de HTA).

Os dados recolhidos da base de dados da UFN são referentes ao período 1 de Dezembro de 2000 a 30 de Junho de 2006.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período em análise, a UFN recebeu 83 (5%) notificações de RAM aos ICOX-2. Como cada notificação pode conter mais do que uma RAM, efectivamente foram reportadas 182 (4,5%) suspeitas de reacções adversas aos ICOX-2, num total de 4004 RAM notificadas neste período de tempo (Tabela 1).

Tabela 1. RAM notificadas a AINEs

	RAM	(%)
Rofecoxib	65	(11,5)
Celecoxib	67	(11,9)
Etoricoxib	50	(8,9)
Outros AINEs	381	(67,7)
Total	563	(100,0)

Associações entre HTA e os diferentes grupos de doentes a fazer anti-inflamatórios (AINEs: ICOX-2 e AINEs não selectivos) foram comparadas calculando o Risco Relativo (RR) num intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

A Hipertensão Arterial foi descrita em 6% das RAM que envolviam os ICOX-2. Com os restantes AINES, a HTA foi descrita em 1,6% dos casos, isto é, em cerca de 64% dos casos de HTA que surgiram durante a utilização de AINES, os ICOX-2 eram a classe farmacoterapêutica envolvida (Tabela 2).

Tabela 2. RAM associadas a AINES por classe de AINES

	RAM associada a AINES				Total	
	HTA		Outra			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ICOX2	11	(6,0)	171	(94,0)	182	(100)
Outros AINES	6	(1,6)	375	(98,4)	381	(100)
Total	17	(3,0)	546	(97,0)	563	(100)

Após a aplicação do teste do Qui-Quadrado, verifica-se que há diferenças estatisticamente significativas nas notificações de HPA como RAM entre os utilizadores de AINES não selectivos e os dos ICOX-2 ($\alpha = 0,05$, $p \approx 0,004$). O RR de desenvolvimento de HTA com ICOX-2 versus outros AINES foi de 3,8 (1,4-10,2) - IC 95%.

Outro facto observado é que há um elevado número de RAM aos AINES e, o número de notificações somente aos ICOX-2 não dista assim tanto dos AINES não selectivos. Perante este cenário, os resultados obtidos têm um valor científico credível e, provavelmente, existe uma razão para a ocorrência desta situação. Tal facto, alerta para uma problemática referente à taxa insuficiente de notificações recebidas pela UNF, uma vez que, os ICOX-2 pertencem a uma classe terapêutica que, por norma, é sempre alvo de prescrição e não de auto-medicação, contrariamente com o que se verifica com os AINES não selectivos que podem ser adquiridos sem receita. O que seria de esperar era um número de RAM aos outros AINES superior quando comparados com os ICOX-2. Esta situação talvez se verifique pelo facto dos profissionais de saúde portugueses ainda não terem muito presente o conceito de farmacovigilância e do quanto a sua participação activa pode ser importante para o bom funcionamento do Sistema de Farmacovigilância em Portugal.

Os ICOX-2 mais vezes envolvidos no processo de notificação de RAM estão descritos na Tabela 3. À UNF foi notificado um total de 11 casos de reacção de HTA associados à medicação com os COX-2 (6 etoricoxib e 5 ao rofecoxib). Não foi notificado qualquer caso de HTA envolvendo a utilização de celecoxib.

Tabela 3. RAM associadas a AINES por princípio activo

	RAM associada a AINES				Total
	HTA		Outra		
	n	(%)	n	(%)	
Rofecoxib	5	(7,7)	60	(92,3)	65
Celecoxib	0	(0,0)	67	(100)	67
Etoricoxib	6	(12,0)	44	(88,0)	50
Outro AINE *	6	(1,6)	375	(98,4)	381
Total	17	(3,0)	546	(97,0)	563

* nimesulida (3), tenoxicam (2) e a associação diclofenac+misoprostol (1)

A maioria das reacções de HTA notificadas surgiu na primeira semana de tratamento com o ICOX-2 (75%).

Os casos notificados em estudo incluem predominantemente doentes do sexo feminino (7 do sexo feminino e 2 do sexo masculino e 2 casos em que não foi possível identificar o sexo) e em que 46% referem antecedentes de HTA. A média das idades foi de 65 anos (Desvio Padrão = 13,3), num intervalo que variou de 49 a 89 anos.

Após ajuste para a idade, a HTA continuou a ser mais vezes notificada aos ICOX-2 do que aos outros AINÉs, embora sem significado estatístico ($p > 0,05$) [RR_{ajustado} = 3,8 (0,95-15,0)].

4. CONCLUSÕES

Este estudo teve como base as notificações espontâneas de RAM remetidas à Unidade de Farmacovigilância do Norte, entre 1 de Dezembro de 2000 a 30 de Junho de 2006.

Com base nos artigos analisados e com os resultados extraídos da base de dados da UFN, pode-se concluir que existe uma possível relação entre a utilização de ICOX-2 e o aparecimento da HTA nos doentes medicados com fármacos deste grupo farmacoterapêutico.

Durante o período em análise, das notificações a AINÉs, a HTA foi mais vezes notificada aos ICOX-2 (6,0%) do que aos AINÉs não selectivos (1,6%) [RR = 3,8 (1,4-10,2)]. Dentro dos ICOX-2, o etoricoxib e o rofecoxib são os fármacos envolvidos na notificação de reacções de HTA.

Com este estudo foi possível concluir que o número de notificações em Portugal ainda é muito reduzido, quando comparado com outros Países, o que mostra que ainda há muito para ser feito e há que sensibilizar ainda mais os profissionais de saúde para esta problemática.

5. BIBLIOGRAFIA

- BOMBARDIER, C., Laine, L., Reicina, A. (2000). Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis, *The New England Journal of Medicine*, 343, pp. 1520-1528.
- BRUNE, K., Hinz, B. (2004). Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences, *Scand Journal of Rheumatology*, 33, pp. 1-6.
- CATELLA-Lawson, F., Reilly, M. D., Kappor, S. C., Cucchiara, A. J., Demarco S., Tournier, B., Uyass, N., Fitzgerald, G. A. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. In: *New English Journal*, 345, pp. 1809-1817.
- CHRISCHILLES, E. A., Lemke, J. H. (1990). Prevalence and characteristics of multiple analgesic drug use in an elderly study group. *Journal of the American Geriatrics Society*, 38, pp. 979-984. [Em linha]. Disponível em <http://www.scielo.org/php/reflinks.php?refpid=s0102311x200300300004000108&pid=S0102-311X004plng=en>. [Consultado em 12/05/2007].
- Decreto-Lei nº 495/99, Diário da República nº 252 Série II-A de 2004-10-26. [Em linha]. Disponível em <http://dre.pt/grátis/historico/diplomas1s-lista.asp>. [Consultado em 05/05/2008].
- FITZGERALD, G. A. (2003). Cox-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. In: *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2, pp. 879-888.
- FREIRE, C., Correia Nunes, A. M. (1994). Farmacovigilância em Portugal, *Revista Ordem dos Farmacêuticos*, 1, pp. 20-22.
- GOODMAN&GILMANS (1996). *As bases Farmacológicas da Terapêutica*, 9ª Ed., Rio de Janeiro, McGraw Hill.
- HARRIS, R. C. (2002). Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. In: *American Journal of Cardiology*, 89, pp. 10-17.
- INMAN, B. (1993). 30 years in postmarketing surveillance. A personal perspective Pharmacoepidemiology and Drug Safety. In: *Journal of American Medical Association*, 2, pp. 235-264.
- JUNI, P., Nartey, L., Reichenbach, S., Sterchi, R., Dieppe, P. A., Egger, M., (2004). Risk o Cardiovascular Events and Rofecoxib: cumulative meta-analys, *Lancet*, 364, pp. 2011-2029.
- LAPORTE, J. R., Ibanez, L., Vidal, X., Vendrell, L., Leone, R. (2004). Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents, *Drug Safety*, 27, pp. 411-420.
- MANDANI, M., Rochon, P., Juurlink, D. N., Anderson, G.M., Kopp, A., Naglie, G., Austin, P.C., Laupacis, A. (2003). Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, 163, pp 481-486.
- PROTEUS, T., Bond, C., Hannaford, P., Sinclair, H. (2005). How and Why are non prescription analgesics used in Scotland? In: *Pharma Practise*, 22, pp. 75-85.
- SOLOMON, D.H., Glynn, R.J., Levin, R., Avom, J. (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 162, 1099-2104.
- SOLOMON, D.H., Schneeweiss, S., Glynn, R.J., Kiyta, Y., Levin, R., Mogun, H., Avom, J. (2004). Relationship between selective cyclooxygenase 2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 109, 2068-2073.
- WHO collaborating centre for international drug monitoring. (2002). Pharmacovigilance for everyone. In: *ViewPoint I*, The Upsalla Monitoring Centre, pp. 3-7.
- WOLF, F. M., Lichtenstein, D. R., Singh, G. (1999). Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drug. In: *New English Journal of Medicine*, 24, pp. 1888-1899.