

Há evidências de menor hepatotoxicidade com o uso de inibidores de Cox2?

EDNA STRAUSS¹

Analisando os estudos existentes na literatura, constatamos uma abundância de ensaios randomizados, correspondendo geralmente a estudos de registro desses novos produtos.

Durante esses estudos houve uma proporção não significativa de efeitos colaterais, incluindo hepatotoxicidade. Entretanto, como foi acontecer no período de pós-comercialização, quando dos relatos de maior incidência de problemas cardíacos com alguns dos produtos da família dos Coxibs já retirados do mercado, levantou-se o problema de maior ou menor prevalência de hepatotoxicidade.

Diferentes autores, nos últimos anos, desenvolveram estudos com modelos de maior ou menor consistência metodológica, conforme a tabela abaixo, sugerindo menor hepatotoxicidade dos inibidores da Cox2 quando comparados principalmente ao diclofenaco. Na revisão sistemática de Rostom (2005), assim como em estudo prospectivo randomizado e duplo-cego de Laine (2009), os índices de hepatotoxicidade foram muito menores com os coxibs.

Na Associação Médica Brasileira (AMB), o grupo de estudos do projeto Diretrizes fez uma revisão sistemática sobre o uso dos anti-inflamatórios inibidores seletivos da Cox2 na dor crônica de pacientes com osteoartrite. Foram analisados nesta revisão 658 trabalhos, com 137 textos completos, sendo revisados os efeitos colaterais gastrointestinais, cardiovasculares e renais comparativamente entre placebo

e coxibs (Andrada NA, 2010). Ao comparar elevações das enzimas hepáticas decorrentes de AINHS, observaram-se maiores taxas no uso de diclofenato em relação ao etoricoxibe, com RR 0,14 (IC 95% 0,03-0,56).

A reunião de expertos da SBH conclui, pela análise de evidências científicas, que está comprovada a menor toxicidade dos inibidores de Cox2 em relação ao diclofenaco.

REFERÊNCIAS

1. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73. PubMed PMID: 17292766.
2. Laine L, Goldkind L, Curtis SP, Connors LG, Yanqiong Z, Cannon CP. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):356-62. Epub 2009 Jan 27. PubMed PMID: 19174782.
3. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug;98(8):1725-33. PubMed PMID: 12907325.
4. Nathalia C Andrada. Projeto Diretrizes da AMB/CFM (2010).

Autores/ano	Tipo estudo	Achados	Grau de Evidência
Abajo, FJ <i>et al.</i> / 2004	Caso-controle Base populacional	Diclofenaco > hepatotoxicidade	B 3 B
Traversa G <i>et al.</i> 2003	Coorte retrospectiva Nimesulida x AINEs	RR 2,2 → nimesulida RR 1,5 → diclofenaco	B 2 B
Laine, L <i>et al.</i> 2009	Prospectivo randomizado duplo-cego	> Hepatotoxicidade Diclofenaco x Etoricoxib	A 1 B
Rostom <i>et al.</i> 2005	Revisão sistemática - AINEs	Diclofenaco → 3,55% Rofecoxib → 1,8% outros ~ placebo	A 1 A
Rubenstein, JH 2004	Revisão sistemática AINEs hospitalizações e óbitos	Comparações N.S.	B
Goldkind, L & Laine L 2006	Revisão sistemática AINEs retirada do bromfenac	Vigilância pós-marketing	B

1. Hepatologista e professora de Metodologia Científica do curso de pós-graduação em Gastroenterologia da USP