CELECOXIB VERSUS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES NÃO SELETIVOS NO TRATAMENTO DA OSTEOARTROSE

CELECOXIB VERSUS NON SELECTIVE NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS IN OSTEOARTHRITIS TREATMENT

Autores:
Ana Catarina Oliveira[1]; Ana Rita Gonçalves[1]; José Rui Caetano[2]

RESUMO

Introdução: Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são recomendados no tratamento da osteoartrose (OA). Pretendeu-se avaliar os benefícios e malefícios clínicos da utilização de celecoxib na OA, comparado com placebo ou AINE não seletivos.
Métodos: Pesquisa de *guidelines*, revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA) e ensaios clínicos aleatorizados (ECA), publicados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2021, em português e inglês, com termos *MeSH* "osteoarthritis", "anti-Inflammatory agentes", "non-steroidal" e "celecoxib", nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse*, *NHS Evidence, CMA Infobase*, *The Cochrane Library*, *DARE e MEDLINE/PubMed*. Foram critérios de elegibilidade: População - indivíduos com idade ≥ 18 anos e OA; Intervenção - 200 mg de celecoxib por dia; Comparação - placebo ou AINE; *Outcome* - benefícios e malefícios clínicos. Para a avaliação do nível de evidência e da força de recomendação (FR) utilizou-se a escala *Strength of Recommendation Taxonomy*.
Resultados: De 102 documentos analisaram-se 10: uma guideline, duas MA, uma RS e seis ECA. As MA e os ECA não mostram diferenças na eficácia do celecoxib vs. outros AINE. Na segurança, uma MA destacou maior ocorrência de dor abdominal vs placebo. Os ECA compararam celecoxib com naproxeno, diclofenac e ibuprofeno, sem diferenças. Um estudo apresentou menos eventos adversos com o celecoxib vs diclofenac. Numa população com risco cardiovascular, o celecoxib associou-se a menos eventos cardiovasculares e renais do que ibuprofeno, que apresentou maior aumento da pressão arterial e maior incidência de hipertensão arterial de novo.
Discussão: São necessários mais estudos em doentes com comorbilidades, com comparadores ativos e seguimento mais prolongado.
Conclusão: Num doente com osteoartrose sem fatores de risco cardiovascular, com monitorização regular, utilização pelo menor período de tempo possível, o celecoxib não é inferior a AINE não seletivos (naproxeno, ibuprofeno, diclofenac) em termos de eficácia (melhoria de dor e função) e segurança cardiovascular e gastrointestinal (FR B).

Palavras-chave: osteoartrose; anti-inflamatórios não esteroides; celecoxib

ABSTRACT

Introduction: Non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) are recommended to treat osteoarthritis (OA). This work pretended to assess the clinical benefits and safety of celecoxib in OA versus placebo or NSAID.
Methods: Search of the MeSH terms "osteoarthritis", "anti-Inflammatory agents", "non-steroidal" and "celecoxib", in the following databases: National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, CMA Infobase, The Cochrane Library, DARE e MEDLINE/PubMed, looking for Guidelines, Systematic Reviews (SR), Meta-analysis (MA), Randomized controlled trials (RCT) published between january 2015 and january 2021. Eligibility criteria were: population – individuals ≥ 18 years old and with a osteoarthritis diagnosis; Intervention – celecoxib 200 mg daily; Comparison: placebo or NSAID agents; Outcome – benefits and harms. Evaluation using Strength of Recommendation Taxonomy scale.
Results: Ten articles out of 102 were analyzed. One guideline, two MA, one SR and six RCT. The MA and RCT didn't find differences in celecoxib efficacy compared to other NSAIDs. Regarding safety, one MA indicated that celecoxib resulted in greater gastrointestinal adverse effects, especially abdominal pain when compared with placebo. The RCT compared celecoxib, naproxen, diclofenac and ibuprofen, without evidence of differences between them. Exception made to two articles: one showed less adverse effects with celecoxib vs. diclofenac and another demonstrated more cardiovascular and renal events with ibuprofen and a rise in arterial pressure and a greater incidence of hypertension in the ibuprofen group, in a population with cardiovascular risk.
Discussion: More studies are needed, comparing these drugs in patients with comorbidities and longer follow-up.
Conclusion: In patients with OA without cardiovascular risk factors, with a tight monitoring, for a short period of time, the use of celecoxib is not inferior to other NSAID agents (naproxen, ibuprofen, diclofenac) in terms of efficacy (pain reduction, function improvement) and cardiovascular and gastrointestinal safety (Strength of recommendation B).

Keywords: osteoarthritis; non-steroidal anti-inflammatory agents; celecoxib

1. Médica Interna de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, USF do Minho, ACeS Cávado I – Braga
2. Médico Especialista em Medicina Geral e Familiar, USF do Minho, ACeS Cávado I - Braga

INTRODUÇÃO

A osteoartrose (OA) é uma patologia que afeta todas as estruturas da articulação com destruição da cartilagem, remodelação óssea, formação de osteófitos e inflamação sinovial, levando a dor, rigidez, edema e perda de função.[1]

Esta doença afeta 302 milhões de pessoas no mundo, sendo a principal causa de incapacidade entre adultos. O tratamento da OA envolve medidas não farmacológicas e farmacológicas. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são recomendados em diversas guidelines.[2-4]

De acordo com a *European League Against Rheumatism* (EULAR), o tratamento farmacológico da dor na OA inclui paracetamol com agentes tópicos e capsaicina para articulações específicas e injeções intra-articulares.[2]

Na OA da anca, a EULAR recomenda paracetamol oral como primeira linha, na dor ligeira a moderada e, na ausência de resposta, a utilização de AINE por via oral. Indicam a utilização de AINE não seletivo com protetor gástrico ou inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2). Na presença de contraindicação, recomendam opióides.[3]

Na OA do joelho, as recomendações mantêm-se, adicionando-se a opção de anti-inflamatórios tópicos.[4]

Em Portugal existe uma norma de orientação clínica (NOC) da Direção-Geral da Saúde (DGS) relativa à utilização de AINE que recomenda que a sua utilização considere o perfil de risco para hemorragia gastrointestinal e o perfil de risco para eventos cardiovasculares. Assim, nos doentes com alto risco cardiovascular, o AINE preferencial deverá ser o naproxeno. Os inibidores da COX-2 devem ser reservados para doentes que estejam em risco acrescido de complicações gastrointestinais e não consigam tolerar a associação entre um AINE clássico e um supressor da secreção ácida ou o misoprostol.[5]

Em suma, a nível gastrointestinal foi estabelecido que os AINE seletivos têm melhor perfil de segurança.[6] A nível cardiovascular, a investigação tem sido controversa na distinção entre AINE não seletivos e seletivos.[7,8]

O naproxeno tem-se revelado o fármaco com menor associação a eventos cardiovasculares. Alguns AINE não seletivos como o ibuprofeno e o diclofenac têm sido associados a maior número de eventos, quando em doses elevadas. Em relação aos inibidores seletivos da COX-2, os resultados de meta-análises sugerem que diferentes fármacos, consoante a dose, terão um risco variável, ou seja, não se pode reduzir a opção a uma classe de forma generalizada. Os efeitos dos fármacos devem ser avaliados a nível individual.[8]

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar os benefícios e malefícios clínicos da utilização de celecoxib na OA, comparado com placebo ou AINE não seletivos.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de *guidelines*, revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA) e ensaios clínicos aleatorizados (ECA), utilizando os termos *MeSH* "osteoarthritis", "anti-Inflammatory agentes", "non-steroidal" e "celecoxib", nas bases de dados National Guideline Clearinghouse, *NHS Evidence*, *CMA Infobase*, *The Cochrane Library, DARE* e *MEDLINE/PubMed*.

Foram incluídos os artigos publicados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2021 escritos na língua portuguesa ou inglesa, que cumpriam os seguintes critérios de elegibilidade:

a) População: indivíduos com idade ≥ 18 anos e diagnóstico de OA;

b) Intervenção: toma de celecoxib 200 mg, uma vez por dia;

c) Comparação: placebo ou toma de AINE não seletivo;

d) *Outcome*: melhoria da dor, função e qualidade de vida, segurança, efeitos adversos cardiovasculares e gastrointestinais.

Foram excluídos os artigos escritos noutro idioma que não o português ou inglês, os artigos cujo propósito não fosse comparar celecoxib com placebo ou outros AINE e os artigos duplicados.

O processo de seleção dos artigos encontra-se disponível para consulta na Figura 1.

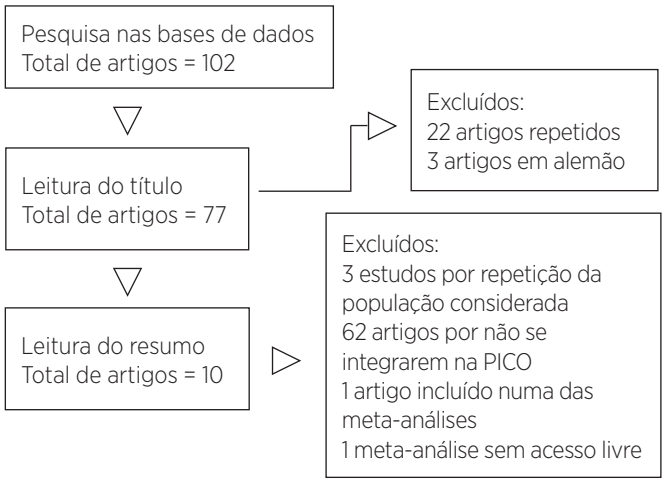

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos.

Para avaliação dos níveis de evidência (NE) e da força de recomendação foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.[9]

De modo a proceder à seleção, foi realizada a leitura dos títulos e, posteriormente, dos resumos dos artigos previamente selecionados. Os artigos escolhidos foram lidos na íntegra e classificados por dois dos autores desta revisão.

RESULTADOS

Resultados da pesquisa

Após a primeira pesquisa, foram encontrados 102 documentos. O fluxograma da seleção dos artigos encontra-se na Figura 1. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 22 artigos duplicados e três estudos por repetição da população considerada (analisou-se o estudo que os originou, em termos de metodologia e os resultados das várias subanálises). Foram igualmente retirados 62 artigos por não se integrarem na PICO, três artigos em alemão, um artigo incluído numa das MA e uma MA sem acesso livre. No final foram analisados 10 documentos: uma *guideline*, duas MA, uma RS e seis ECA.

A *guideline* da *American College of Rheumatology/ Arthritis* (ACR) de 2019 (Quadro I) não analisou a diferença entre AINE seletivos e não seletivos.[1] Nesta podemos encontrar as seguintes recomendações (força de recomendação C):

- Os anti-inflamatórios orais são fortemente recomendados na OA da anca, joelho e mão;
- Os AINE são a medicação oral de primeira linha na OA, independentemente da localização;
- Não se estabeleceu comparação entre os diferentes perfis de AINE, contudo, reconhece-se a importância da sua utilização segura, através da escolha apropriada de doentes, monitorização efeitos adversos gastrointestinais, cardiovasculares, renais e interações farmacológicas;
- Os AINE devem ser utilizados na menor dose possível e o menor tempo necessário.

As duas MA analisaram a eficácia e uma delas analisou segurança em comparação com placebo (Quadro II).[10,11]

A RS mais recente da *Cochrane* comparou celecoxib com placebo e outros AINE em termos de eficácia e segurança (Quadro III).[12] Neste trabalho, incluem-se dois artigos adicionalmente aos dessa RS. Um deles porque, entretanto, foi concluído e outro que foi excluído dessa RS da *Cochrane* por agrupar OA e artrite reumatóide (AR).

De entre os ECA incluídos (Quadros IV a VI):

- Quatro avaliaram eficácia e efeitos adversos;[13-16]
- Dois avaliaram morbilidade e mortalidade por eventos cardiovasculares e gastrointestinais.[17,18]

A evidência

A *guideline* da ACR não emitiu recomendação na seleção do tipo de AINE, remetendo para artigos que comparam a segurança e eficácia.[9]

Em termos de meta-análises:

- A intitulada *Efficacy and Safety of Celecoxib Therapy in Osteoarthritis* revelou a eficácia de celecoxib *vs*. placebo e não assinalou eventos adversos graves (NE 1).[10]
- Outra MA incluída avaliou a eficácia de diferentes AINE, mas não efeitos adversos nem morbilidade ou mortalidade cardiovascular ou gastrointestinal, concluindo que o AINE com maior eficácia é o diclofenac na dose de 150 mg/dia (NE 2).[11] Ou seja, de acordo com esta MA, em doentes com OA da anca ou joelho, o celecoxib (100-400 mg), comparado ao diclofenac 150 mg, é inferior em termos de eficácia no controlo da dor e melhoria de função. Contudo, esta MA não avaliou *outcomes* de segurança e apresenta limitações importantes, descritas no Quadro II.

A RS mais recente da *Cochrane* não retirou conclusões na comparação de celecoxib com outros AINE em termos de eficácia e efeitos adversos.[12]

Em relação aos ECA, todos têm NE 2.

Existem dois ECA cujo objetivo foi comparar celecoxib com naproxeno, não relatando diferenças na eficácia ou efeitos adversos:

- A avaliação da eficácia e segurança do celecoxib e naproxeno numa população asiática mostrou que o celecoxib foi tão eficaz como o naproxeno e bem tolerado a nível gastrointestinal;[13]
- A comparação naproxeno/esomeprazol com celecoxib mostrou que são semelhantes no controlo da dor e segurança gastrointestinal.[14]

Existem ECA com comparação direta com ibuprofeno e com diclofenac:

- A comparação da eficácia de celecoxib com ibuprofeno na OA do joelho revelou que são similares;[15]
- A comparação da eficácia do celecoxib com diclofenac na OA do joelho, o primeiro revelou superioridade no controlo da dor e melhoria da qualidade de vida e menos eventos adversos.[16]

Existem dois ECA com o objetivo de avaliar segurança cardiovascular e gastrointestinal. O estudo de *MacDonald* 2017 analisou a troca para celecoxib *vs.* manutenção do AINE habitual em doentes sem doença cardiovascular prévia, não revelando diferenças estatisticamente significativas nas taxas de

Quadro I. Resumo das recomendações da *guideline*.

Referência	Recomendação	Força da recomendação
American College of Rheumatology/Arthritis Foundation *Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee* (2019)[1]	Os anti-inflamatórios não esteróides orais são fortemente recomendados na osteoartrose da anca, joelho e mão. Os AINEs são a medicação oral de primeira linha na osteoartrose, independentemente da localização. Não se estabeleceu comparação entre os diferentes perfis de AINEs, contudo, reconhece-se a importância da sua utilização segura, através da escolha apropriada de doentes, monitorização efeitos adversos gastrointestinais, cardiovasculares, renais e interações farmacológicas. Os AINEs devem ser utilizados na menor dose possível e o menor tempo necessário.	C

Legenda: AINE – anti-inflamatório não esteroide.

Quadro II. Resumo das características das meta-análises.

Referência	Estudos	*Outcome*	Resultados/Conclusão	Limitações	NE
X Chao *et al.* (2016)[10]	15 ECA 7868 participantes OA da anca e/ou joelho **Dupla ocultação?** Sim **Perdas de seguimento nos estudos incluídos?** Não **Duração de tratamento:** 12 - 13 semanas **Intervenção:** Celecoxib 200 mg oral id *vs.* placebo	**Eficácia:** score total de osteoartrose, score de dor da osteoartrose e função. **Segurança:** eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos, dor abdominal, diarreia, dispepsia, cefaleia e náuseas.	EFICÁCIA Celecoxib *vs.* placebo, existe melhoria: - no score total de OA; - na dor; - na função. SEGURANÇA Não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos. Houve maior incidência de dor abdominal nos doentes tratados com celecoxib em comparação com placebo. **Esta análise sugere que o celecoxib (200 mg/dia), em comparação com placebo, levou a redução da dor e melhoria de função e efeitos adversos aceitáveis.**	Viés de publicação. Viés de linguagem.	1
da Costa BR *et al.* (2017)[11]	76 ECA 58 451 participantes OA da anca ou joelho **Dupla ocultação?** Não **Perdas de Seguimento nos estudos incluídos?** Sim **Duração:** ≤ 3 meses **Intervenção:** **Anti-inflamatórios** - celecoxib 100-400 mg; - diclofenac 70-150 mg; - etoricoxibe 30-90 mg; - ibuprofeno 1200-2400 mg; - lumiracoxibe 100-400 mg; - naproxeno 750-1000 mg; - rofecoxibe 12,5-50 mg **Paracetamol** < 2000 mg - 4000 mg **Placebo**	**Primário:** Eficácia na melhoria da dor da osteoartrose **Secundário:** Melhoria da função física	EFICÁCIA Todas as intervenções melhoraram a dor e a função física quando comparadas com placebo. Exceto doses diárias de paracetamol <2000 mg e 3000 mg, diclofenac 70 mg, celecoxib 100mg, naproxeno 750 mg e ibuprofeno 1200 mg. SEGURANÇA Não avaliada. **O diclofenac 150 mg/dia é o AINE mais eficaz na melhoria de dor e função.**	Não foi garantido que todos os estudos tivessem ocultação. O número de estudos que avalia fármacos em doses individuais é baixo. É importante a confirmação de resultados por autoridades externas.	2

Legenda: AINE – anti-inflamatório não esteroide; ECA - ensaio clínico aleatorizado; NE - nível de evidência; OA – osteoartrose; vs. – versus.

Quadro III. Resumo das características da revisão sistemática.

Referência	Estudos	*Outcome*	Resultados/Conclusão	Limitações	NE
Puljak L et al. (2017)[12]	36 ECA 17 206 doentes OA do joelho e/ou anca **Intervenção:** Celecoxib oral 200 mg/dia Placebo Outro AINE: - naproxeno; - diclofenac.	Benefício clínico (função e qualidade de vida). Segurança (efeitos adversos, efeitos adversos graves, taxas de descontinuação).	**Celecoxib *vs.* placebo** Eficácia: Redução ligeira da dor e melhoria da capacidade funcional. Segurança: os resultados foram inconclusivos em relação a efeitos adversos. **Celecoxib *vs.* AINE** Eficácia: os resultados foram inconclusivos no alívio da dor. Houve melhoria da função. Segurança: Não houve resultados conclusivos em relação a efeitos adversos. **Celecoxib pode ser ligeiramente superior a placebo e alguns AINE na melhoria da dor e função física.** **É improvável que a melhoria seja clinicamente significativa.** **Existem poucas comparações diretas que permitam concluir em relação à frequência de efeitos adversos.**	Pouco detalhe nos métodos de alguns estudos. Perda de seguimento foi elevada em alguns estudos. Maioria dos estudos permitia a realização de intervenções simultâneas o que poderá influenciar resultados. Ausência de dados importantes, mesmo após pedido aos investigadores. Estudos financiados por farmacêuticas.	2

Legenda: AINE – anti-inflamatório não esteróide; ECA – ensaio clínico aleatorizado; NE – nível de evidência; OA – osteoartrose; *vs.* – versus.

Quadro IV. Resumo dos ensaios clínicos aleatorizados.

Referência	País Centros Desenho de estudo Financiamento	Participantes	Intervenção/ Duração/ *Outcome*	Resultado/ Conclusão	Limitações	NE
Essex M et al. (2016)[13]	Estados Unidos Multicêntrico 31 centros Aleatorizado; Dupla ocultação 4 avaliações (screening, basal, 0 e 6 semanas) Financiamento: *Pfizer Inc.*	*n* = 367 Idade > 45 anos Doentes asiáticos OA do joelho Inclusão: Agudização de osteoartrose do joelho Capacidade funcional I- III avaliada por um médico. Para a avaliação o doente tinha de ter 70-120% de *compliance* sem violações *major* de protocolo.	Celecoxib 200 mg, 1 vez/dia (*n* = 145) Naproxeno 500 mg, 2 vezes/dia (*n* = 144) Placebo (*n* = 78) Duração: 6 semanas Permitido paracetamol em SOS, cessado 24h antes das avaliações. *Endpoint* primário: variação da pontuação da dor, pela escala visual analógica (0 - 100 mm). *Endpoints* secundários: avaliação global da doença pelo doente e médico, escala *Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index, Pain Satisfaction Scale*, utilização de medicina alternativa, incidência de eventos adversos urgentes, tolerabilidade gastrointestinal	AMOSTRA O intervalo de idades foi 42 - 90 anos. 68% do sexo feminino. EFICÁCIA Celecoxib foi tão eficaz como naproxeno a reduzir a dor. (média do desvio ± erro padrão - 37,1 [2,0] para celecoxib e -37,5 [2,0] para naproxeno). SEGURANÇA Eventos relacionados com tratamento ocorreram em 19 (13%), 34 (24%) e 6(8%) doentes para celecoxib, naproxeno e placebo, respetivamente. **Confirmado que celecoxib 200 mg/dia é tão eficaz como naproxeno 500 mg bidiário no alívio de sinais e sintomas da OA de joelho em doentes asiáticos.** **O fármaco foi bem tolerado.**	Impossibilidade de generalização. Permissão de intervenções simultâneas. Financiamento.	2

MacDonald T et al. (2017)[17]	Reino Unido, Dinamarca, Holanda Multicêntrico - 9 centros 706 centros de cuidados de saúde primários Prospetivo; Aleatorizado; Sem ocultação; *Endpoint* cego Objetivo: Comparação da segurança CV e GI da manutenção de AINE *vs. switch* para celecoxib Mimetizada a prática habitual e o comportamento normal do doente. Financiamento: *Pfizer Inc.* Universidade de Dundee monitorizou e garantiu a qualidade do estudo.	*n* = 7297 Idade > 60 anos OA ou artrite reumatóide Sem doença cardiovascular (sem eventos coronários ou cerebrais e sem *IC* classe III-IV da NYHA)	AINE habitual (ibuprofeno, diclofenac) (*n* = 3650) Celecoxib (*n* = 3647) Mediana de seguimento: 3 anos Permitida a toma de analgésicos adicionais e de antiácidos. *Endpoint* primário: hospitalização por enfarte de agudo do miocárdio não fatal ou outro marcador positivo de SCA, AVC não fatal ou morte cardiovascular. *Endpoints* secundários: hospitalização ou morte por complicações de úlcera GI (hemorragia, perfuração, obstrução), hospitalização por insuficiência cardíaca, morte de qualquer causa, lesão renal, isquemia membros ou embolismo pulmonar.	AMOSTRA A média das idades era 68 anos, 59% sexo feminino, 15,5% fumadores, 8% Diabetes e 44% HTA e IMC médio de 29,7 kg/m² UTILIZAÇÃO A taxa de descontinuação foi de 50,9% no grupo de celecoxib comparada com 30,2% no grupo que manteve o AINE habitual. SEGURANÇA Em indivíduos com osteoartrose e sem doença cardiovascular conhecida, as taxas de eventos Cardiovasculares (CV) foram baixas e complicações graves associadas a úlceras muito baixas. Não houve diferença estatisticamente significativa nestes *outcomes* entre AINE não seletivos e celecoxib. **Este estudo pode excluir um aumento da taxa de evento CV primário de mais de 2 eventos por doente por ano associado à troca para celecoxib.** **Contudo, esta estratégia não trouxe vantagens no contexto de cuidados primários.**	OA ou AR. Perda de seguimento. Ausência de ocultação. Impossibilidade de generalização. Permissão de intervenções simultâneas. Financiamento.	2
Gordo A et al. (2017)[15]	Espanha, Alemanha, Reino Unido Multicêntrico ECA Dupla ocultação 4 avaliações (*screening*, basal, 0 e 6 semanas) Financiamento: *Pfizer Inc.*	*n* = 388 Idade >40 anos Diagnóstico clínico de OA joelho – *guidelines* ACR Agudização de osteoartrose do joelho Capacidade funcional I- III (avaliação com EVA e avaliação global de artrose por médico e doente) Exclusão: Artrite inflamatória; Gota; Agudização nos últimos 2 anos; Antecedente ou plano cirúrgico para articulação em causa; Corticoterapia nas 4 semanas prévias; Acetaminofeno nas 24h prévias; Antecedentes de neoplasia, Doença Gastrointestinal (GI) ativa, História de perfurações GI, Obstruções ou hemorragia; Doença cardíaca, renal ou hepática; Distúrbios da coagulação ou sensibilidade conhecida a inibidores da COX-2, aspirina, AINE ou sulfonamidas.	Celecoxib 200mg, 1 vez por dia (*n* = 153) 800mg ibuprofeno 3 vezes por dia (*n* = 156) Placebo (*n* = 79) Duração: 6 semanas Suspensão de AINE antes da visita basal. Permitido paracetamol em SOS, cessado 24h antes das avaliações. Permitido AAS 325 mg para profilaxia CV. *Outcome* primário: não inferioridade de celecoxib comparado com ibuprofeno no alívio da dor avaliada pela EVA (0-100) *Outcomes* secundários: escala WOMAC e tolerabilidade GI	AMOSTRA Idade 62,2 a 64,5 anos Maioria sexo feminino, Duração media da OA de 5,1 - 6,4 anos. SEGUIMENTO Seguimento 82%. Descontinuação de 76 doentes: 21 (*n* = 5 celecoxib, *n* = 11 ibuprofeno e *n* = 5 placebo) por eventos adversos. EFICÁCIA Na EVA o efeito dos fármacos foi superior a placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre fármacos. Todos os domínios do score WOMAC melhoraram com ambos os fármacos *vs.* placebo. No domínio da rigidez, celecoxib foi melhor do que o placebo e ibuprofeno não. SEGURANÇA Não houve diferenças nos eventos entre fármacos. **O celecoxib foi bem tolerado e tão eficaz como ibuprofeno nos sintomas de OA do joelho.**	Impossibilidade de generalização. Permissão de intervenções simultâneas. Financiamento.	2

Yu Zet al. (2018)[16]	China Weihai Central Hospital, Weihai, China ECA Financiamento não clarificado.	*n* = 180 OA joelho	Celecoxib 100 mg/dia Dicflofenac 150 mg/dia Ambos injeção de hialorunato semanal durante as 6 semanas Duração: 6 semanas A resposta terapêutica total, score de dor, Velocidade de Sedimentação (VS) e Score de Qualidade de Vida e efeitos adversos.	EFICÁCIA A resposta terapêutica total foi superior no grupo de celecoxib (95.56% *vs.* 75.56%, $p < 0.05$). Os resultados no score de dor, VS e Score de Qualidade de Vida foram superiores no grupo de celecoxib, $p < 0,05$. SEGURANÇA A taxa de eventos adversos foi mais baixa no grupo de celecoxib, $p < 0,05$. **O celecoxib foi mais eficaz no controlo de dor e melhoria de qualidade de vida e teve menos efeitos adversos do que diclofenac em doentes com OA do joelho, ambos injetáveis.**	Processo de seleção de doentes pouco claro. Ausência de ocultação. Impossibilidade de generalização. Não esclarece financiamento.	2
Park MS et al. (2020)[14]	Coreia do Sul *Severance Hospital, Yonsei University, College of Medicine* ECA, Prospetivo, Duplamente cego Financiamento: *Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd*	*n* = 105 Inclusão: Idade > 50 anos; OA sintomática, EVA > 4 Critérios de exclusão: Historia de ulcera GI (hemorragia, perfuração, obstrução), cancro GI, RGE, infeção por H. pilory, artrite séptica, artrite reumatoide, gota, doença de *Paget*, acromegalia, *Ehlers Danlos*, historia de cirurgia por OA, gravidez, abuso de álcool, alergia a AINE ou IBP, Doença hepática cronica (CP igual ou superior a classe II), DRC, Doença cardíaca (enxerto, HTA não controlada), participação noutros ensaios 1 mês antes ou outras doenças médicas que pudessem comprometer o estado geral do doente.	Naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg 2 vezes/dia (*n* = 52) Celecoxib, 200 mg/dia (*n* = 53) Duração: 12 semanas Permitidos outros fármacos *Outcome Leeds Dyspepsia Questionnaire* (LDQ) score utilizado para testar não inferioridade *Outcomes* secundários: Gastrointestinal *Symptom Rating Scale* (GSRS), *Visual Analogue Scale* (VAS) *score, European Quality of Life-5 dimensions* (EQ-5D) *scale e EQ-5D Visual Analogue Scale* (EQ VAS). Outras medidas: SOS e incidência de efeitos adversos.	AMOSTRA Idade - Celecoxib: 65,44 ± 8,49 - Outro: 66,09 ± 7,16 Não havia diferenças nas restantes características. SEGUIMENTO Seguimento completo de 58,0% EFICÁCIA O *score* LDQ não apresentou diferenças nos 2 grupos nem os restantes scores. A utilização de outros fármacos não foi diferente nos 2 grupos. Não houve diferenças estatisticamente significativas nos eventos adversos. **A associação naproxeno + esoomeprazol não foi inferior a celecoxib na proteção do trato gastrointestinal e no alívio da dor dos doentes com osteoartrose.**	Impossibilidade de generalização. Permissão de intervenções simultâneas. Seguimento < 80%.	2

Legenda: *ACR - American College of Rheumatology/Arthritis*; AINE – anti-inflamatório não esteroide; AR – artrite reumatóide; AVC – acidente vascular cerebral; COX- 2 - Cicloxigenase-2; CV – cardiovascular; DRC – doença renal crónica; ECA- Ensaio Clínico Aleatorizado; *EQ-5D - European Quality of Life-5 dimensions*; *EQ – VAS - EQ-5D Visual Analogue Scale*; EVA - Escala Visual Analógica; GI – gastrointestinal; GSRS - *Gastrointestinal Symptom* Rating Scale; HTA – hipertensão arterial; IMC – índice de massa corporal; LDQ - *Leeds Dyspepsia Questionnaire*; NE – nível de evidência; NYHA – *New York Heart Association*; OA – osteoartrose; RGE – refluxo gastroesofágico; SCA – síndrome coronário agudo; VAS - *Visual Analogue Scale*; WOMA – *Western Ontario and McMaster Universities.*

Quadro V. Resumo das características do Estudo PRECISON.

Referência	País Centros Desenho de estudo Financiamento	Participantes	Intervenção/ Duração/ *Outcome*	Resultado/ Conclusão	Limitações	NE
Estudo *PRECISION* (2017)[18]	América do Norte, América Central, América do Sul, Asia, Europa Ocidental 923 centros Ensaio clínico aleatorizado duplamente cego Financiamento: *Pfizer Inc.* Após aletorização e visita inicial, havia consultas a 1,2,4,8,12 e depois a cada 6 meses até ao mês 42. Era exigido pelo menos seguimento até aos 18 meses. As visitas de seguimento incluíam avaliação clínica e laboratorial e identificação de eventos CV, renais e GI.	*n* = 24 081 Idade > 18 anos Diagnóstico de OA ou AR. Com doença cardiovascular estabelecida ou risco CV. Com necessidade e elegibilidade para toma crónica diária de AINE. Critérios de exclusão: Evento CV recente, condições cardiovasculares instáveis ou cirurgia major nos 3 meses prévios. Alterações analíticas que inviabilizassem participação. Toma diária de aspirina >325 mg/dia. Hipersensibilidade conhecida a celecoxib, ibuprofeno, naproxeno, aspirina ou esomeprazol.	Celecoxib 100-200mg, 2 vezes/dia Ibuprofeno 600-800mg, 3 vezes/dia Naproxeno 350-500 mg, 2 vezes/dia Os doentes podiam tomar esomeprazol 20-40 mg/dia e tomar aspirina (≤ 325 mg/dia). *Outcome* primário: morte por causas CV, EAM não fatal, AVC não fatal. *Outcomes* secundários: - Ocorrência do primeiro evento CV *major*; - Ocorrência de primeiro evento GI *major*; - Alteração da dor avaliada pela EVA.	SEGURANÇA Celecoxib foi associado a menos eventos cardiovasculares e renais em comparação a ibuprofeno e sem diferença para naproxeno. A toma de ibuprofeno, comparada com celecoxib associou-se a aumento significativo da pressão arterial sistólica e maior incidência de hipertensão de novo. Doentes que tomam AINE + esomeprazol têm eventos GI infrequentemente. Co-prescrito com esomeprazol, celecoxib teve melhor segurança GI do que ibuprofeno ou naproxeno, apesar de tratamento com aspirina ou corticoides.	OA ou AR. Permitidas intervenções simultâneas. Financiamento. Seguimento < 80%.	2

Legenda: AINE - anti-inflamatório não esteroides; AR – artrite reumatóide; CV – cardiovascular; GI – gastrointestinal; OA – osteoartrose; EAM – enfarte agudo de miocárdio; AVC – acidente vascular cerebral; EVA – escala visual analógica; n – número.

Quadro VI. Subanálise do estudo PRECISION.

Artigos	Principais resultados
So Solomon et al. (2018)[18]	**O risco de evento CV do celecoxib é inferior ao do ibuprofeno e semelhante do naproxeno.** **O risco de eventos GI do celecoxib é inferior ao de ibuprofeno e de naproxeno.** **O risco de eventos renais do celecoxib é inferior ao de ibuprofeno.** O risco de um evento CV foi significativamente menor no grupo de celecoxib ([*HR*] *0,84, IC 95% 0,72–0,99*), comparado com ibuprofeno, mas não houve diferença na comparação com naproxeno. O risco de evento GI foi menor nos doentes com OA aleatorizados para tomar celecoxib quando comparado com naproxeno (*0,73; 95% IC 0,55–0,98*) e ibuprofeno (*0,68; 95% IC 0,51–0,91*). O risco de eventos adversos renais foi mais baixo nos doentes com toma de celecoxib do que em doentes com ibuprofeno (*HR 0,58; 95% IC 0,40–0,82*) e foi numericamente inferior, mas sem diferença estaticamente significativa no grupo de celecoxib *vs.* naproxeno (*HR 0,7; 95% CI 0,53–1,12*).
Ruschitzka F et al. (2017)[19]	**A toma de ibuprofeno, comparada com celecoxib associou-se a aumento significativo da pressão arterial sistólica e maior incidência de hipertensão de novo.** **A variação da pressão arterial sistólica média nas 24h foi:** • - 0,3 mmHg [*95% IC, -2,25 a 1,74*] para celecoxib; • 3,7 mmHg (*95% IC, 1,72 a 5,58*) para ibuprofeno; • 1,6 mmHg (*95% IC, -0,40 a 3,57*) para naproxeno. **A percentagem de doentes com pressão arterial basal normal e que desenvolve hipertensão (media PAS 24 > 130 mmHg e/ou PAD > 80 mmHg) foi de:** • 23,2% para ibuprofeno • 19,0% para naproxeno; • 10,3% para celecoxib.
Solomon D et al. (2017)[20]	**Esta análise secundária revelou um risco aumentado de toxicidade por AINE nos doentes com naproxeno ou ibuprofeno, com *Number Needed To Harm* de 82 a 135 (*135 (95% IC, 72- 971*) para naproxeno e 82 (*95% IC, 53- 173*) para ibuprofeno, ambos comparados com celecoxib.** As taxas de eventos foram diferentes nos 3 braços: 4,1% para celecoxib; 4,8% para naproxeno (*p* =0,02) e 5,3% para ibuprofeno (*p* < 0,001). As taxas ajustadas de *Hazard ratio* (HR) mostram risco significativamente superior nos utilizadores de naproxeno comparado com celecoxib (*HR, 1,20; 95% IC, 1,04-1,90, p = 0,02*) e nos que utilizam ibuprofeno (*HR, 1,38; 95% IC, 1,19-1,59, p < 0,001*).
Yeomans N.D. et al. (2018)[21]	**Eventos GI ocorreram em 0,34%, 0,74% e 0,66% dos doentes com toma de celecoxib, ibuprofeno e naproxeno.** *HR* foi de 0,43 (*95% IC 0,27-,68, p = 0,0003*) celecoxib vs. ibuprofeno e 0,51 (*0,32-0,81, p = 0,004*) *vs.* naproxeno. Registaram-se menos casos de anemia por deficiência de ferro no grupo de celecoxib: • *HR* 0,43 (0,27-0,68, *p* = 0,0003) *vs.* ibuprofeno; • *HR* 0,40 (0,25-0,62, *p* < 0,0001) *vs.* naproxeno.

Legenda: CV – cardiovascular; HR - *hazard ratio*; IC – intervalo de confiança; GI – gastrointestinais; OA - osteoartrose.

eventos cardiovasculares, que ocorreram em número reduzido em ambos os grupos, ou de complicações graves associadas a úlceras.[17]

O estudo PRECISION afirmou que celecoxib em doses moderadas não será inferior a ibuprofeno ou naproxeno em termos de segurança cardiovascular.[18] Aliás, em termos de segurança cardiovascular, renal e gastrointestinal é superior a ibuprofeno. Na comparação com naproxeno, revelou superioridade na tolerância gastrointestinal.

Resumo da evidência

Eficácia

A RS não retirou conclusões em termos da eficácia do celecoxib em comparação com outros AINE.[9] As MA e os ECA concluíram que não existiram diferenças significativas na eficácia do celecoxib em comparação com outros AINE.

Segurança

Em relação às MA, apenas uma delas avaliou a ocorrência de efeitos adversos, num período limitado de tempo e em comparação com placebo, destacando a maior ocorrência de dor abdominal.[10] Os ECA utilizaram diferentes metodologias e fármacos comparativos, mas, no global, o celecoxib foi comparado com naproxeno, diclofenac e ibuprofeno, na OA do joelho, durante seis semanas. No estudo que compara com diclofenac verificaram-se menos eventos adversos com o celecoxib.[16] Os restantes estudos não encontraram diferenças assinaláveis.

Dois ECA realizados com um elevado número de doentes e num período temporal mais alargado procuraram avaliar os eventos cardiovasculares e gastrointestinais. Um deles foi realizado numa população sem doença cardiovascular, revelando que a toma de qualquer um destes AINE (diclofenac, ibuprofeno, celecoxib) não aumentou significativamente o número de eventos e a troca do AINE habitual (ibuprofeno, diclofenac) para celecoxib não se associou a maior risco de efeitos adversos.[17] O outro foi realizado numa população com risco cardiovascular, comparando com naproxeno e ibuprofeno e demonstra que celecoxib está associado a menos eventos cardiovasculares e renais do que ibuprofeno e que o uso de ibuprofeno se associou a maior aumento da pressão arterial e maior incidência de hipertensão arterial de novo. A nível gastrointestinal a utilização a celecoxib associou-se a menor número de eventos.[21]

DISCUSSÃO

Pontos fortes e limitações dos artigos

Em relação às MA, agregam estudos de curta duração e comparam diferentes fármacos em doses variadas. Ou seja, é difícil avaliar se há consistência dos resultados.

Os ECA foram na maioria multicêntricos, com número elevado de doentes, utilizaram na sua maioria as mesmas escalas para avaliar os resultados e foi realizada a comparação de celecoxib 200 mg com outros AINE em doses terapêuticas habitualmente usadas. Na sua maioria ocorreu aleatorização e dupla ocultação. Contudo, existiram limitações:

- Os vários estudos compararam diferentes fármacos e dosagens entre si, o que dificulta a análise;
- Foi variável a permissão da utilização de outros fármacos concomitantemente ao estudado (por exemplo, paracetamol ou antiácidos), o que dificulta a interpretação dos resultados de eficácia e efeitos adversos;
- Alguns estudos avaliaram OA do joelho enquanto outros não especificaram a articulação afetada;
- Os estudos com avaliação de um número elevado de doentes e com objetivo de avaliar *outcomes* cardiovasculares tiveram perdas de seguimento importantes;[17,19]
- A maioria dos estudos é financiada pela indústria farmacêutica.[13-15,17,18]

Pontos fortes e limitações da RS

O tema é pertinente pela elevada prevalência da OA e pela elevada utilização de AINE, por vezes, não prescritos. O objetivo é a avaliação de um *outcome* orientado para o doente. O tema tem-se mantido polémico e é importante a atualização neste contexto.

Nesta revisão, optou-se por incluir investigações feitas nos últimos seis anos o que, por um lado, pode enviesar os resultados, mas por outro, tendo em conta que existe uma *guideline* de 2019 e uma RS de 2017 com congregação de informação, decidiu-se encurtar o intervalo da pesquisa.

Nesta área, verifica-se que os ECA realizados e publicados têm financiamento das farmacêuticas.

A opção entre AINE seletivo e não seletivo mantém-se polémica e esta revisão da literatura existente permitiu perceber que no global, com as limitações já exploradas, há consenso quanto a eficácia e segurança de celecoxib e não está descrito que com este fármaco haja mais eventos adversos.

Perspetivas futuras

Num doente com fatores de risco cardiovascular, com monitorização apertada, com utilização durante o menor período de tempo possível, a utilização de

celecoxib poderá não ser inferior a AINE seletivos (ibuprofeno) em termos de eficácia e segurança cardiovascular e renal. Além disso, não será inferior a ibuprofeno e naproxeno em termos de *outcomes* gastrointestinais. Contudo, este é o resultado de apenas um estudo.[18]

Tendo em conta o número limitado de artigos, a sua heterogeneidade e o viés existente na investigação desta área e a evidência encontrada não é possível realizar uma recomendação em termos da opção preferencial do celecoxib em relação a outros AINE de uma forma generalizada e em população com risco cardiovascular estabelecido ou outras comorbilidades.

À semelhança da revisão mais recente, é recomendável a realização de mais estudos em doentes com comorbilidades, com comparadores ativos e com um seguimento mais prolongado no tempo.

CONCLUSÃO

Após esta revisão, poderá realizar-se a seguinte recomendação, com força de recomendação B: num doente com osteoartrose sem fatores de risco cardiovascular, a utilização de celecoxib, durante o menor período de tempo possível e com monitorização regular, não é inferior a AINE não seletivos (naproxeno, ibuprofeno, diclofenac) em termos de eficácia (melhoria de dor e função) e segurança cardiovascular e gastrointestinal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Rheumatol. 2020;72(2):220-33.

2- Geenen R, Overman CL, Christensen R, Åsenlöf P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):797-10.

3- Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2005;64(5):669-81.

4- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2003;62(12):1145-55.

5- Direção-Geral da Saúde. Anti-inflamatórios não esteroides sistémicos em adultos: orientações para a utilização de inibidores da COX-2. Norma nº 013/2011 de 27/06/2011, atualizada a 13/02/2013.

6- Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatol Int. 2012;32(6):1491-502.

7- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls 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(7553):1302-8.

8- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011;342:c7086.

9- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. Am Fam Physician. 2004;69(3):548-56.

10- Xu C, Gu K, Yasen Y, Hou Y. Efficacy and Safety of Celecoxib Therapy in Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore). 2016;95(20):e3585.

11- Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet. 2017;390(10090):e21-33.

12- Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5(5):CD009865.

13- Essex MN, O'Connell MA, Behar R, Bao W. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Asian patients with knee osteoarthritis: summary of a randomized, placebo-controlled study. Int J Rheum Dis. 2016;19(3):262-70.

14- Park MS, Kang CN, Lee WS, Kim HJ, Lee S, Kim JH, et al. A comparative study of the efficacy of NAXOZOL compared to celecoxib in patients with osteoarthritis. PLoS One. 2020;15(1):e0226184.

15- Gordo AC, Walker C, Armada B, Zhou D. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial. J Int Med Res. 2017;45(1):59-74.

16- Yu Z, Zhao L, Yu C, Bi J, Yu X. Clinical therapeutic effect and safety of celecoxib in treating knee osteoarthritis. Pak J Pharm Sci. 2018; 31(4(Special)):1629-32.

17- MacDonald T, Hawkey CJ, Ford I, McMurray JJ, Scheiman JM, Hallas J, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). Eur Heart J. 2017;38(23):1843–50.

18- Solomon DH, Husni ME, Wolski KE, Wisniewski LM, Borer JS, Graham DY, et al. Differences in Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients With Osteoarthritis and Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. Arthritis Rheumatol. 2018;70(4):537-46.

19- Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. Eur Heart J. 2017;38(44):3282-92.

20- Solomon DH, Husni ME, Libby PA, Yeomans ND, Lincoff AM, Luscher TF, et al. The Risk of Major NSAID Toxicity with Celecoxib, Ibuprofen, or Naproxen: A Secondary Analysis of the PRECISION Trial. Am J Med. 2017;130(12):1415-22.e4.

21- Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, Solomon DH, Stevens T, Vargo J, et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(11):1453-63.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse no âmbito do estudo desenvolvido.

CORRESPONDÊNCIA:

Ana Catarina Dias Oliveira
anacdoliveira@gmail.com

RECEBIDO: 17 de abril de 2021 | ACEITE: 09 de fevereiro de 2022