

EFEITOS CARDIOVASCULARES CAUSADOS PELO USO DO ETORICOXIBE EM PACIENTES IDOSOS: REVISÃO DA LITERATURA

Débora Cordeiro de Oliveira¹
Débora Montalvão Ornelas²
Ketlen Caroline da Silva Araújo³
Paulo Henrique Gonçalves Rabello⁴

RESUMO: Os anti-inflamatórios seletivos são medicamentos amplamente utilizados para tratar uma variedade de condições, no entanto seu uso pode desencadear alterações cardiovasculares significativas, diante do índice elevado de comercialização dos anti-inflamatórios não esteroidais, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos cardiovasculares do uso do etoricoxibe em pacientes idosos. Trata-se de uma revisão da literatura, a partir das bases de dados SciELO, PUBMED e Google acadêmico, foram considerados aptos estudos publicados em português e inglês, tendo como data de corte artigos publicados nos últimos 06 anos. Os anti-inflamatórios seletivos COX-2, estão associados a um risco cardiovascular devido a um desequilíbrio entre duas enzimas, a prostaciclina e o tromboxano A₂, a inibição enzimática interfere na homeostase vascular, desencadeando uma disfunção endotelial e eventos pró-trombóticos, afetando a regulação da pressão arterial, contribuindo para o surgimento de alterações cardiovasculares. O uso do etoricoxibe em pacientes idosos pode aumentar a probabilidade de eventos cardiovasculares adversos, especialmente nos indivíduos com fatores de risco preexistentes, pois esse medicamento altera a homeostasia cardiovascular. Os resultados mostraram que a população idosa é vulnerável quanto ao uso do etoricoxibe, o farmacêutico exerce um papel fundamental na assistência farmacoterapêutica ao paciente, melhorando a qualidade de vida do indivíduo, por isso é importante que os profissionais da saúde se atentem na hora de prescrever este medicamento, avaliando sempre o risco-benefício que pode causar à saúde do paciente idoso.

4065

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteroidais. Automedicação. Eventos tromboembólicos. Ciclo-oxigenase. Geriatria.

¹Cursando Farmácia, 10 semestre na Unils educacional, Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-2038-2563>.

²Cursando Farmácia, 10 semestre na Unils educacional, Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-5624-5604>.

³Cursando Farmácia, Farmácia 10 semestre na Unils educacional, Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-6851-585X>.

⁴Especialista em farmácia clínica e hospitalar, Universidade católica de Brasília, Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-9759-538X>.

ABSTRACT: Selective anti-inflammatory agents are widely used medications to treat various conditions; however, their use can trigger significant cardiovascular alterations. Given the high commercialization rate of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), this study aims to evaluate the cardiovascular effects of etoricoxib in elderly patients. This study constitutes a literature review, based on the databases SciELO, PUBMED, and Google Scholar. Studies published in Portuguese and English within the last 6 years were considered eligible. Selective COX-2 anti-inflammatory agents are associated with cardiovascular risk due to an imbalance between two enzymes, prostacyclin and thromboxane A₂. Enzymatic inhibition interferes with vascular homeostasis, leading to endothelial dysfunction and pro-thrombotic events, affecting blood pressure regulation and contributing to the onset of cardiovascular alterations. The use of etoricoxib in elderly patients may increase the likelihood of adverse cardiovascular events, especially in individuals with pre-existing risk factors, as this medication disrupts cardiovascular homeostasis. The results indicate that the elderly population is vulnerable regarding etoricoxib use. Pharmacists play a crucial role in pharmacotherapeutic patient care, enhancing individuals' quality of life. Therefore, it is essential for healthcare professionals to be cautious when prescribing this medication, always assessing the risk-benefit ratio concerning the health of elderly patients.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Self-medication. Thromboembolic events. Cyclooxygenase. Geriatrician.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios são medicamentos amplamente utilizados para tratar uma variedade de condições, incluindo dores pós operatória, artrite reumatóide, dores músculo-esqueléticas, inflamação e edema, podendo ser divididos em duas categorias principais, os corticosteróides, também conhecidos como anti-inflamatórios esteroidais (AIEs), e os não esteroidais (AINEs), este último abrange medicamentos inibidores da enzima ciclo-oxigenase (COX), sejam eles seletivos ou não (Oliveira et al., 2019).

Atualmente, a literatura reconhece a existência das enzimas COX-1, COX-2 e, mais recentemente, a COX-3. A primeira subdivisão da ciclo-oxigenase expressa-se de forma constitutiva, estando envolvida na produção de prostaglandinas em condições normais, enquanto a segunda não é constitutiva e tem sua expressão aumentada, principalmente, em resposta à processos inflamatórios, já a terceira, recentemente descoberta, permanece ainda pouco caracterizada (Marques et al., 2022).

A COX-1 é uma enzima que está presente na maioria dos tecidos, essencial para funções normais, como proteção da mucosa gastrointestinal, regulação do fluxo sanguíneo, suporte às funções pulmonares e do sistema nervoso central, bem como influência nos sistemas cardiovasculares e reprodutivos, já a COX-2 é induzida em inflamações por vários estímulos, como citocinas, endotoxinas e fatores de crescimento, gerando substâncias que causam inchaço, vermelhidão, febre e

dor, a COX-3, por sua vez, não está completamente caracterizada em termos de função e papel fisiológico (Oliveira et al., 2019).

Os efeitos adversos dos AINEs decorrem, principalmente, da inibição da produção de prostaglandinas, produzidas a partir de substâncias lipídicas nas membranas celulares através de uma série de reações enzimáticas, esse processo começa com a transformação de fosfolipídios em ácido araquidônico, pela ação da enzima fosfolipase A₂, sendo então convertido em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, através da ação das enzimas COX, que possui o sítio de ação alvo dos AINEs (Lucas et al., 2019).

Os AINEs seletivos para a COX-2 são conhecidos como COXIBEs, apresentam bons resultados, porém há questionamentos acerca da segurança do uso, devido aos relatos de complicações em órgãos como rins, fígado e coração (Lima et al., 2020).

A COX-2 está presente em células vasculares endoteliais normais e ajuda a produzir prostaciclina, substância produzida pelas células do revestimento interno dos vasos sanguíneos, possuindo capacidade de relaxar os músculos lisos das paredes dos vasos, atuando ainda nos receptores de plaquetas, ajudando a prevenir a formação de coágulos sanguíneos, o que a torna eficaz na prevenção da coagulação excessiva (Oliveira et al., 2019; Marques, et al., 2022).

A inibição específica da COX-2 pode diminuir a produção de prostaciclina nas células do revestimento dos vasos sanguíneos, o que pode levar a um desequilíbrio nas substâncias que regulam a coagulação do sangue, este desequilíbrio pode aumentar o risco de formação de coágulos e eventos vasculares, como trombose, podendo causar danos graves no sistema cardiovascular (Abrantes, Laube, Teixeira, 2019).

Os AINEs seletivos de COX-2, apesar de serem mais seguros para o sistema gastrointestinal, possuem potencial de aumentar significativamente o risco de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, hipertensão arterial e eventos tromboembólicos (Marques et al., 2022).

As doenças relacionadas ao sistema cardiovascular são uma das principais causas de mortes em todo o mundo, segundo a sociedade brasileira de cardiologia (SBC) (2021), cerca de 14 milhões de brasileiros sofrem de problemas cardíacos e aproximadamente 400 mil deles morrem anualmente devido a essas comorbidades, representando 30% das mortes no país, fatores como tabagismo,

sobrepeso, obesidade, sedentarismo e até mesmo o uso inadequado de medicamentos podem aumentar essa estatística (Santos et al., 2021).

Alguns estudos brasileiros apontaram que o paciente idoso faz uso de dois a quatro medicamentos diariamente, e o uso de um anti-inflamatório seletivo pode interferir na farmacocinética e na farmacodinâmica dos demais medicamentos, alterando os efeitos farmacológicos desejados (Ferreira et al., 2021).

Os idosos lidam com dores crônicas e diversas doenças simultaneamente, tornando-os mais suscetíveis aos efeitos prejudiciais dos AINEs, o uso irracional desses medicamentos é comum, pois os pacientes incentivados pela eficácia e disponibilidade desses, tendem a aumentar as doses e prolongar o uso por conta própria (Marques et al., 2022). Diante do índice elevado de comercialização dos anti-inflamatórios não esteroidais e somado ao uso diário na prática clínica, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos cardiovasculares do uso do etoricoxibe em pacientes idosos.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura partindo da hipótese do uso prolongado de inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 não esteróides em pacientes idosos desencadeia danos ⁴⁰⁶⁸ significativos no sistema cardiovascular. Para realização desse estudo realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados, Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PUBMED) e Google acadêmico.

Foram considerados adequados, estudos publicados em português e inglês, disponíveis em revistas eletrônicas nos últimos 6 anos (2018-2023), que o acesso completo ao artigo fosse possível via internet e que tivesse relação direta com o objetivo do trabalho. Estudos que foram publicados anteriormente a 2018, que não abordaram os efeitos adversos do uso de anti-inflamatórios não esteroides, que não tinham relação com o sistema cardiovascular ou com os idosos foram excluídos da pesquisa.

Os termos utilizados como descritores na pesquisa foram: “anti-inflamatório não esteroide”, “efeitos adversos”, “sistema cardiovascular” e “etoricoxibe”.

Na plataforma SciELO, utilizando os descritores citados, foram encontrados um total de 159 artigos, que diante dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 4 artigos. A pesquisa na

plataforma PUBMED, gerou um total de 73 artigos, e foram selecionados 3 trabalhos. Usando a plataforma Google acadêmico foram encontrados um total de 227 artigos, porém ao adotar os métodos de seleção foram selecionados somente 7 artigos.

O processo de seleção ocorreu em analisar o título e logo após a data de publicação, se estivesse dentro do período selecionado, o resumo era lido e se o conteúdo estivesse dentro dos parâmetros de avaliação, o texto geral era lido e selecionado para estudo. Como este trabalho trata-se de uma revisão de literatura, não houve necessidade da aprovação do comitê de ética e pesquisa.

DISCUSSÃO

Os AINEs, representam uma das classes de maior diversidade de fármacos clinicamente disponíveis no Brasil, as complicações gastrointestinais são reconhecidas como a principal limitação do uso crônico, por isso houve um grande esforço da indústria farmacêutica pela busca de inibidores seletivos para COX-2. O esforço foi inicialmente premiado em 1999, com a entrada no mercado dos primeiros inibidores seletivos, no entanto apesar do entusiasmo gerado inicialmente por esses fármacos, o decorrer da história não mostrou o desfecho esperado, e alguns desses fármacos foram retirados do mercado por gerarem complicações cardiovasculares (Oliveira et al., 2019).

Em dezembro de 1988, o primeiro medicamento da classe de COXIBEs, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso nos Estados Unidos, o celecoxibe, algum tempo depois, em maio de 1999, surgiu outro inibidor específico COX-2, conhecido como rofecoxibe, ficaram então conhecidos como fármacos com menor índice de complicações comparado aos tradicionais AINEs. Anos depois surgiu no mercado o parecoxibe, o primeiro inibidor específico da COX-2 de uso parenteral e com propriedades farmacológicas semelhantes aos demais da classe (Romaine, Loureiro, Silva, 2021).

A indústria farmacêutica já lançou diversos medicamentos no mercado, tais inibidores incluem: piroxicam, meloxicam, diclofenaco, naproxeno e nimesulida, esses são conhecidos como inibidores seletivos de primeira geração, uma vez que não demonstraram seletividade, apenas uma preferência pela subunidade 2 da COX atuando ainda na enzima COX-1, já o celecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe, parecoxibe e lumiracoxibe são inibidores seletivos, mais específicos de segunda geração, por possuírem alta seletividade pelos sítios de ação da COX-2 (Azevedo et al., 2020).

Os anti-inflamatórios seletivos, estão associados a um risco cardiovascular devido ao seu mecanismo de ação, alguns estudos mostram que há um efeito cardioprotetor proveniente da COX-2, tal fato, sugere que um decréscimo funcional da enzima aumente a suscetibilidade de formar ateromas levando a processos isquêmicos e um possível problema cardiovascular (Marques et al., 2022).

A avaliação dos mecanismos biológicos propostos que ligam o uso crônico de inibidores seletivos não esteroidais a danos no sistema cardiovascular é de extrema importância para entender os potenciais riscos associados a esses medicamentos, estudos têm sugerido que a inibição seletiva da COX-2 pode interferir na homeostase vascular, promovendo disfunção endotelial, desencadeando eventos pró-trombóticos e afetando a regulação da pressão arterial, fatores que, por sua vez, podem contribuir para eventos cardiovasculares adversos (Bally et al., 2018).

A hipótese mais provável para o acontecimento desses eventos cardiovasculares envolve o desequilíbrio entre dois produtos enzimáticos, a prostaciclina e o tromboxano A₂, o primeiro atua relaxando os vasos sanguíneos, impedindo que as plaquetas se aglomerem e reduzam o crescimento das células musculares dos vasos, já a segunda estimula a aglomeração das plaquetas, contrai os vasos sanguíneos e promove o crescimento das células musculares lisas (Abrantes, Laube, Teixeira, 2019).

As plaquetas, que expressam somente COX-1, são as produtoras primárias do tromboxano A₂,⁴⁰⁷⁰ e as células endoteliais produzem a prostaciclina em resposta a COX-2, AINEs, que inibem ambas as enzimas, mantêm certa homeostase entre esses metabólitos, em contraposição os inibidores seletivos, inibem predominantemente a prostaciclina, desviando o balanço em favor do tromboxano (Ferreira et al., 2021).

Pacientes idosos com múltiplas morbidades fazem uso de uma série de medicamentos, nota-se alterações fisiológicas que aumentam a suscetibilidade aos efeitos nocivos dos anti-inflamatórios seletivos, uma vez que esse altera a homeostasia cardiovascular, especialmente em indivíduos que apresentam fatores de risco, em especial para aterosclerose e fenômenos tromboembólicos, tal fato embasa que estes medicamentos sejam liberados mediante apresentação de prescrição feita por um profissional qualificado (Marques et al., 2022; El-malah et al., 2022).

Estudos clínicos e análises de segurança demonstram que o etoricoxibe pode aumentar a probabilidade de eventos cardiovasculares adversos, especialmente em pacientes com fatores de risco cardiovascular preexistentes, fazendo-se necessário o monitoramento dos pacientes durante o

tratamento, além de considerar opções terapêuticas, menos arriscadas, previamente, sendo imperioso que ao iniciar um tratamento com AINEs seletivo COX-2 em um paciente geriátrico, deve-se realizar a avaliação riscos-benefícios, utilizando um olhar individualizado em relação ao potencial de formação de eventos trombóticos, dos danos cardio e cerebrovasculares (Bally et al., 2018; Lima et al., 2020).

A dosagem dos AINEs seletivos pode influenciar significativamente os problemas cardiovasculares, sendo uma consideração crítica na prática clínica, estudos e análises epidemiológicas têm fornecido evidências de que o risco cardiovascular apresenta relação dose-dependente, uma vez elevada a inibição seletiva, associa-se a um aumento substancial no risco de eventos cardiovasculares adversos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (Oliveira et al., 2019).

Segundo Ayoma e Delmão (2021) há relação dose-dependente no que tange aos efeitos adversos cardiovasculares e os AINEs seletivos COX-2, no entanto, deve-se ressaltar que mesmo em doses mais baixas, a segurança cardiovascular não é garantida, e os benefícios e riscos individuais de cada paciente devem ser cuidadosamente avaliados antes da prescrição desses medicamentos, tal risco torna-se ainda mais evidentes na condição do paciente possuir doença cardiovascular preexistente.

O farmacêutico é um profissional fundamental no acompanhamento farmacoterapêutico de 4071 um paciente idoso, além de auxiliar no uso racional de medicamentos, desempenha um papel imprescindível na assistência a esses pacientes, reduzindo incidência de erros no consumo e garantindo o uso seguro do fármaco (Romaine, Loureiro, Silva, 2021).

CONCLUSÃO

Os AINEs seletivos COX-2 tem alto potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes geriátricos que sofrem com inflamações e dores crônicas, mas é crucial reconhecer que, apesar de seus benefícios terapêuticos, os efeitos adversos no sistema cardiovascular têm sido um fator preocupante que pode prejudicar a segurança desses medicamentos. Observa-se que a população idosa é vulnerável quanto ao uso do etoricoxibe, pois atualmente este medicamento não se enquadra como possibilidade de tratamento devido aos riscos cardiovasculares associados.

Por isso, ressalta-se a importância da atenção farmacêutica na proximidade com estes pacientes, garantindo a dispensação correta e promovendo o uso racional desses medicamentos, isso

ajuda não apenas a minimizar os riscos, mas também assegura que os idosos possam aproveitar ao máximo os benefícios dos tratamentos farmacológicos, mantendo sua segurança e bem-estar como prioridades centrais. O cuidado e a atenção personalizada na abordagem terapêutica desses pacientes continuam sendo essenciais para garantir seu bem-estar e minimizar potenciais complicações cardiovasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRANTES, B.A; LAUBE, M.F; TEIXEIRA, D.A. **Riscos gerados pela inibição seletiva da ciclooxigenase-2.** Revista saúde dos vales, V. 1, N. 1, 2019. Disponível em: <https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2019/riscos_gerados_pela_inibicao_seletiva_da_ciclooxigenase_2_344.pdf>. Acesso em: 21 de agosto de 2023.

AYOMA, E.D.E.A; DELMÃO, F.M. **Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) mais vendidos em farmácias comunitárias: revisão de literatura.** Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, 2021. Disponível em: <<https://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis/article/view/199/158>>. Acesso em: 21 de agosto de 2023.

AZEVEDO RCT, et al. **O uso contínuo de anti-inflamatórios não esteroidais em idosos e a insuficiência renal aguda: levantamento bibliográfico.** Revista Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 9, p. 71751-71760, 2020. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/17208/14045>>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

4072

BALLY, M, et al. **Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data.** BMJ (Clinical research ed.), 2018. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/bmj/357/bmj.j1909.full.pdf>>. Acesso em: 26 de agosto de 2023.

EL-MALAH AA, et al. **Selective COX-2 inhibitors: road from success to controversy and the quest for repurposing.** Pharmaceuticals, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1424-8247/15/7/827>>. Acesso em: 28 de agosto de 2023.

FERREIRA LV, et al. **Os riscos do uso dos Anti-Inflamatórios não esteroidais em Idosos.** Revista Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 7, n. 7, p. 74885-74889, jul. 2021. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/33550/pdf>>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

LIMA CP, et al. **Avaliação farmacêutica dos riscos do uso dos antiinflamatórios não esteroidais.** Revista Unisanta Health Science vol.4, 2020. Disponível em: <<https://periodicos.unisanta.br/index.php/hea/article/view/2217/1926>>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

LUCAS GNC, et al. **Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por antiinflamatórios não esteroidais.** Revista J Bras Nefrol., v. 41, n. 1, p. 124-130, 2019. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/jbn/a/MbxwF9ZHqk4rfcK3VN7N6Nz/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

MARQUES AA, et al. **Impactos do uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) na saúde cardiovascular: revisão da literatura.** Revista Eletrônica Acervo Saúde, Vol. 15(11), 2022. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/download/11189/6672/>>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

MENEZES, A. et al. **Levantamento do uso de anti-inflamatório não esteroidais entre estudantes do Curso de Medicina em uma Instituição de Ensino Superior de São Paulo.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Vol. 05, p. 61-83. 2019. Disponível em: <<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/wp-content/uploads/2019/10/anti-inflamatorio.pdf>>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

OLIVEIRA JUNIOR, AC., UHLMANN, LAC. **Riscos do uso indiscriminado de AINES em idosos.** Revista PubSaúde, V. 6, 2021. Disponível em: <<https://pubsaude.com.br/wp-content/uploads/2021/08/202-Riscos-do-uso-indiscriminado-de-AINES-em-idosos.pdf>>. Acesso em: 26 de agosto de 2023.

OLIVEIRA MMC, et al. **O uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais e seus efeitos adversos.** Revista Caderno de Medicina, V. 2, 2019. Disponível em: <<https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/viewFile/1374/585>>. Acesso em: 21 de agosto de 2023.

ROMAINE AP, LOUREIRO FF, SILVA FVM. **Reações adversas no uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) no Brasil: uma revisão sistemática.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, 4073 v.7, n.6, p. 54653-54661 jun. 202. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/30709/pdf>>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

SANTOS EJ, et al. **Anti-inflamatórios não esteroides e problemas renais.** Jornal Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/22923/20044/273147>>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.