

O ETORICOXIBE POSSUI AÇÃO ANALGÉSICA SUPERIOR À DO CELECOXIBE NA CIRURGIA ARTROSCÓPICA DO JOELHO

.....

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Comparing etoricoxib and celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial

Autores: T. Boonriong, B. Tangtrakulwanich, P. Glabglay, S. Nimmaanrat

Instituição: Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Tailândia

Fonte: *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010;11:246.

.....

Introdução

A analgesia balanceada ou multimodal, utilizando-se uma combinação de analgésicos no período perioperatório para o controle da dor pós-operatória, é bem-aceita e cada vez mais utilizada^{1,2}. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) têm papel importante no controle da dor pós-operatória por permitir a redução do uso de opioides³⁻⁵.

Os AINEs não seletivos inibem as duas formas da enzima cicloxigenase (COX). A eficácia desses fármacos no tratamento da dor é devida à inibição da enzima COX-2; enquanto isso, a inibição da COX-1 pode causar disfunção plaquetária e toxicidade gastrointestinal^{6,7}. Os AINEs seletivos da COX-2 estão associados a uma toxicidade gastrointestinal significativamente menor e não têm efeitos sobre a agregação plaquetária⁸. São, assim, mais adequados para o uso perioperatório.

Diversos estudos demonstraram que os inibidores seletivos da COX-2 são eficazes na redução da dor no período perioperatório^{3-5,9-15} e tornam-se mais efetivos quando administrados antes e depois da cirurgia^{5,16}. Uma metanálise mostrou que a dose única oral de etoricoxibe ou celecoxibe é eficaz no alívio da dor pós-operatória^{17,18}.

O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia e a segurança da administração pré-operatória de dois inibidores seletivos da COX-2 – etoricoxibe e celecoxibe – e do placebo no alívio da dor pós-operatória após artroscopia para a reconstrução do ligamento cruzado anterior.

Métodos

Foram incluídos 102 pacientes, agendados para a reconstrução do ligamento cruzado anterior artroscópica (RLCAA), com idade entre 15 e 50 anos. Os pacientes foram randomizados por método duplo-cego para três grupos: etoricoxibe 120 mg via oral, celecoxibe 400 mg e placebo. Todos os fármacos foram administrados uma hora antes da incisão. A cirurgia foi realizada sob raquianestesia com bupivacaína e opioide intratecal.

No período pós-operatório, os pacientes quantificaram a dor por uma escala analógica visual (EAV) de 0 a 100 mm, em que 0 era a ausência de dor e 100, uma dor insuportável. As avaliações foram realizadas na saída da sala de recuperação e após 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 42 e 48 horas após a cirurgia. No pós-operatório, foi permitida a analgesia com paracetamol e/ou fentanil intravenoso, quando necessário. Avaliou-se também o intervalo de tempo até o primeiro uso de analgesia no pós-operatório. Igualmente, foi avaliada, em 48 horas, a satisfação dos pacientes com o controle da dor utilizando-se uma escala analógica visual de 0 a 100 mm.

O desfecho primário foi o nível de dor pós-operatória entre os três grupos; os desfechos secundários foram o intervalo de tempo até o primeiro uso de analgésico no pós-operatório, a quantidade total de analgésicos utilizada, a quantidade de secreção pelo dreno (perda sanguínea) e a satisfação dos pacientes com o controle da dor.

Resultados

Dos 102 pacientes incluídos, 35 receberam etoricoxibe; 35, celecoxibe; e 32, placebo. A idade média foi de 30 anos e a maioria das lesões teve origem esportiva. Não houve diferenças demográficas entre os grupos; nem de tempo cirúrgico ou de secreção pelo dreno.

O grupo etoricoxibe apresentou dor significativamente menos intensa do que os outros dois grupos na sala de recuperação e após 8 horas (Figura 1). O grupo

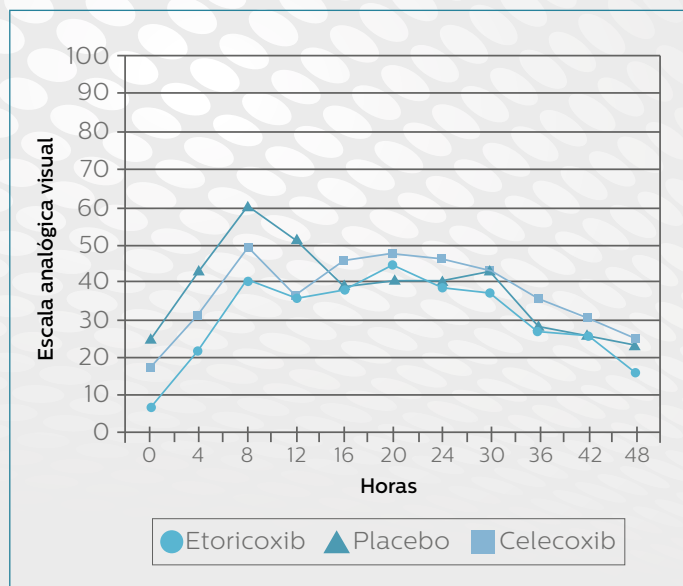


Figura 1. Intensidade da dor em cada grupo nas primeiras 48 horas após a cirurgia

celecoxibe não exibiu diferenças em relação ao grupo placebo em nenhum momento avaliado. Não houve diferenças entre os grupos quanto ao intervalo de tempo até o primeiro uso de analgésico, à quantidade de paracetamol e fentanil utilizada, à satisfação dos pacientes com o controle da dor e à incidência de efeitos adversos.

Conclusão

O etoricoxibe é mais eficaz que o celecoxibe e o placebo como analgesia profilática para o controle da dor no pós-operatório de cirurgia artroscópica para a reconstrução do ligamento cruzado anterior. A maior eficácia do etoricoxibe pode ser explicada pela superioridade analgésica deste fármaco.

Referências Bibliográficas 1. Sinatra R: Role of COX-2 inhibitors in the evolution of acute pain management. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(1 Suppl):S18-27. 2. White PF: The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005;101:55-22. 3. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S: Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1996; 82:44-51. 4. Ilan DI, Liporace FA, Rosen J, Cannavo D: Efficacy of rofecoxib for pain control after knee arthroscopy: a prospective, randomized, double blinded clinical trial. *Arthroscopy* 2004; 20:813-8. 5. Ekman EF, Wahba M, Ancona F: Analgesic efficacy of perioperative celecoxib in ambulatory arthroscopic knee surgery: a double-blind, placebo control study. *Arthroscopy* 2006; 22:635-42. 6. Stichtenoeth DO, Frolich JC: The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs* 2003; 63:33-45. 7. Puura A, Puolakka P, Rorarius M, Salmelin R, Lindgren L: Etoricoxib premedication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:688-93. 8. Stichtenoeth DO, Frolich JC: The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs* 2003; 63:33-45. 9. Chang DJ, Desjardins PJ, King TR, Erb T, Geba GP: The analgesic efficacy of etoricoxib compared with oxycodone/acetaminophen in acute postoperative pain model: a randomized, double blind clinical trial. *Anesth Analg* 2004; 99:807-15. 10. Kim JT, Sherman O, Cuff G, Leibovits A, Wajda M, Bekker AY: A doubleblind prospective comparison of rofecoxib vs ketorolac in reducing postoperative pain after arthroscopic knee surgery. *J Clin Anesth* 2005; 17:439-43. 11. Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Dhadda S, Baum D, Hubbard RC: The injectable cyclooxygenase-2-inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg* 2001; 93:721-7. 12. Tang J, Li S, White PF, Chen X, Wender RH, Quon R, Slonitsky A, et al: Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 2002; 96:1305-9. 13. Chan VW, Clark AJ, Davis JC, Wolf RS, Kellstein D, Jayawardene S: The postoperative analgesic efficacy and tolerability of lumiracoxib compared with placebo and naproxen after total knee or hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1491-500. 14. Kellstein D, Ott D, Jayawardene S, Fricke J: Analgesic efficacy of a single dose of lumiracoxib compared with rofecoxib and placebo in the treatment of postoperative dental pain. *Int J Clin Pract* 2004; 58:244-50. 15. Rassmussen GL, Malmstrom K, Bourne MH, Jove M, Rhondeau SM, Kotey P, et al: Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2005; 101:1104-11. 16. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, et al: Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2411-8. 17. Clarke R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ: Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, 2. CD004309. 18. Derry S, Barden J, McQuay HJ, Moore RA: Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 4. CD004233.

COXIBES: POTENCIAL ANALGÉSICO E EFEITOS ADVERSOS

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos eficazes e amplamente utilizados para o controle da dor crônica e pós-operatória, porém seu uso está associado a efeitos adversos gástricos, à toxicidade renal e a sangramento por disfunção plaquetária.

Os AINEs tradicionais inibem as duas formas da enzima cicloxigenase (COX), a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é responsável pelo processo inflamatório e pela dor, mediante a produção de prostaglandinas. Por outro lado, a COX-1 está relacionada com a integridade da mucosa gástrica e com as funções renal e plaquetária. Dessa forma, a inibição da COX-1 se associa com lesões gástricas e a disfunção renal e plaquetária¹.

O desenvolvimento de AINEs inibidores seletivos da cicloxigenase 2 (COX-2), também chamados de coxibes, permitiu o uso desses fármacos com maior segurança, pois não há inibição da COX-1, evitando, assim, os efeitos adversos gástricos, plaquetários e renal^{1,2}.

Os inibidores seletivos da COX-2 se mostraram eficazes e seguros na profilaxia e no tratamento da dor no período perioperatório, em diferentes tipos de cirurgia, associando-se ao menor uso de opioides no pós-operatório³⁻⁹.

Uma grande análise conjunta de revisões sistemáticas, incluindo mais de 50 mil pacientes e 460 estudos, mostrou que o uso do etoricoxibe em dose única de 120 mg no alívio da dor pós-operatória está associado a número necessário tratar baixo (< 2,0). Ainda possui eficácia analgésica igual ou superior à de AINEs tradicionais, e com duração da ação maior que oito horas⁸. De forma importante, foi demonstrado em metanálise que a incidência de efeitos adversos pós-operatórios com o etoricoxibe é semelhante à observada com placebo⁹.

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo que incluiu mais de 100 pacientes submetidos à cirurgia artroscópica de joelho mostrou que o uso de dose única de etoricoxibe antes da cirurgia tem efeito superior ao verificado com o uso do celecoxibe na prevenção de dor pós-operatória¹⁰.

No tratamento da dor crônica, especialmente em doenças inflamatórias, como a osteoartrose, destaca-se o uso dos coxibes para evitar a toxicidade gástrica a longo prazo. Uma metanálise sobre o uso de AINEs em pacientes com osteoartrose, que incluiu 74 estudos e mais de 58 mil pacientes, mostrou que o etoricoxibe e o diclofenaco foram os fármacos com maior probabilidade de eficácia analgésica, com resultados superiores aos do celecoxibe¹¹.

Uma preocupação importante em relação ao uso de coxibes é a segurança cardiovascular, especialmente após a suspensão da comercialização do rofecoxibe em razão do aumento do número de infartos do miocárdio associado a esse fármaco². Uma metanálise recente de 58 estudos mostrou que o etoricoxibe foi semelhante ao placebo quanto à incidência de efeitos adversos cardiovasculares, caracterizando-se, assim, como um fármaco seguro. Por outro lado, o celecoxibe foi associado ao maior risco de desfechos cardiovasculares¹².

O etoricoxibe apresenta ainda outras vantagens, como o menor intervalo de tempo entre a administração e a concentração plasmática máxima e a maior meia-vida (22 horas), quando comparado ao celecoxibe e ao valdecoxibe². Além disso, o etoricoxibe demonstra seletividade 106 vezes maior pela COX-2 do que os AINEs tradicionais. Essa seletividade é maior inclusive do que a apresentada pelos outros coxibes. O etoricoxibe não tem sua farmacocinética afetada pela diminuição da função renal em pacientes com doença renal crônica, inclusive naqueles em hemodiálise².

O etoricoxibe oferece outra vantagem importante sobre os outros coxibes: a ausência de sulfonamida em sua estrutura molecular. Assim, em pacientes alérgicos à sulfonamida, que não podem receber valdecoxibe ou parecoxibe, o etoricoxibe é o fármaco de escolha².

Concluindo, o etoricoxibe é um anti-inflamatório COX-2 seletivo com alta potência analgésica que exhibe excelente perfil de segurança, pois não há aumento de eventos cardiovasculares associados ao seu uso.

Referências Bibliográficas 1. Naesdal J, Brown K. NSAID-associated adverse effects and acid control aids to prevent them: a review of current treatment options. *Drug Saf* 2006;29(2):119-32. 2. Saxena AK, Ramachandran R, Gulati M, Kumar M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain and chronic pain management: Current opinions and future perspectives. *Indian J Anesthes* 2005;49(3):170-179. 3. Lierz P, Losch H, Felleiter P. Evaluation of a single preoperative dose of etoricoxibe for postoperative pain relief in therapeutic knee arthroscopy: a randomized trial. *Acta Orthop*. 2012;83(6):642-7. 4. Rawal N, Viscusi E, Peloso PM, Minkowitz HS, Chen L, Shah S, Mehta A, Chitkara DK, Curtis SP, Papanicolaou DA. Evaluation of etoricoxibe in patients undergoing total knee replacement surgery in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:300. 5. Reuben S, Connelly N. Postoperative analgesic effect of celecoxibe or rofecoxibe after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2000;91:1221-25. 6. Turan A, Emel S. Analgesic effects of rofecoxibe in ear, nose and throat surgery. *Anesth Analg* 2002; 95: 1308-11. 7. Morrison BW, Christensen S et al. Analgesic efficacy of cyclooxygenase-2 specific inhibitor rofecoxibe in post dental surgery pain. A randomized controlled trial. *Clin Ther* 1999;21:543-53. 8. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD008659. 9. Clarke R, Derry S, Moore RA. Single dose oral etoricoxibe for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 8;(5):CD004309. 10. Boontiong T, Tangtrakulwanich B, Glabglay P, Nimmanitrat S. Comparing etoricoxibe and celecoxibe for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:246. 11. da Costa BR, Reichenbach S, Keller M, Nartey L, Wandel S, Juni P, Trella S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10033):2093-105. 12. De Vecchis R, Baldi C, Di Blase G, Ariano C, Cioppa C, Giasi A, Valente L, Cantatrione S. Cardiovascular risk associated with celecoxibe or etoricoxibe: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol*. 2014;62(6):437-48.