



Revista Portuguesa de
Cardiologia
Portuguese Journal of **Cardiology**

www.revportcardiol.org



RECOMMENDED ARTICLE OF THE MONTH

Comment on «Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. A Nationwide Cohort Study»

Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. A Nationwide Cohort Study

Anne-Marie Schjerning Olsen, MB; Emil L. Fosbøl, MD, PhD; Jesper Lindhardsen, MD; Fredrik Folke, MD, PhD; Mette Charlot, MD; Christian Selmer, MD; Morten Lamberts, MD; Jonas Bjerring Olesen, MD; Lars Køber, MD, DMSc; Peter R. Hansen, MD, PhD, DMSc; Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc; Gunnar H. Gislason, MD, PhD. *Circulation*. 2011;123:2226-35.

KEYWORDS: Antiinflammatory agents, nonsteroidal; Cyclooxygenase 2 inhibitors; Mortality; Myocardial infarction; Prognosis

Abstract

Background: Despite the fact that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are contraindicated among patients with established cardiovascular disease, many receive NSAID treatment for a short period of time. However, little is known about the association between NSAID treatment duration and risk of cardiovascular disease. We therefore studied the duration of NSAID treatment and cardiovascular risk in a nationwide cohort of patients with prior myocardial infarction (MI).

Methods and results: Patients ≥ 30 years of age who were admitted with first-time MI during 1997 to 2006 and their subsequent NSAID use were identified by individual-level linkage of nationwide registries of hospitalization and drug dispensing from pharmacies in Denmark. Risk of

death and recurrent MI according to duration of NSAID treatment was analyzed by multivariable time-stratified Cox proportional-hazard models and by incidence rates per 1000 person-years. Of the 83 677 patients included, 42.3% received NSAIDs during follow-up. There were 35 257 deaths/recurrent MIs. Overall, NSAID treatment was significantly associated with an increased risk of death/recurrent MI (hazard ratio, 1.45; 95% confidence interval, 1.29 to 1.62) at the beginning of the treatment, and the risk persisted throughout the treatment course (hazard ratio, 1.55; 95% confidence interval, 1.46 to 1.64 after 90 days). Analyses of individual NSAIDs showed that the traditional NSAID diclofenac was associated with the highest risk (hazard ratio, 3.26; 95% confidence interval, 2.57 to 3.86 for death/MI at day 1 to 7 of treatment).

Conclusions: Even short-term treatment with most NSAIDs was associated with increased risk of death and recurrent MI in patients with prior MI. Neither short- nor long-term treatment with NSAIDs is advised in this population, and any NSAID use should be limited from a cardiovascular safety point of view.

Comentário

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE), têm sido largamente utilizados no tratamento da dor e das doenças reumáticas. Considerando que assistimos ao envelhecimento da população, há um aumento da prevalência desse tipo de patologias, com o conseqüente aumento da utilização destes fármacos.

A inibição não selectiva da Ciclooxygenase (COX), com agentes como o Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno, Indometacina e Naproxeno que levam a uma inibição simultânea das enzimas COX-1 e COX-2, tem um efeito anti-inflamatório, mas aumentam o risco de gastrite erosiva e hemorragia gastrointestinal. O desenvolvimento de inibidores selectivos da COX-2 foi realizada com o intuito de redução dos efeitos gastrointestinais, dada a baixa expressão das COX-2 no tracto gastrointestinal.

A utilização de inibidores selectivos da COX-2, foi associada ao aumento do risco de enfarte do miocárdio, desde a publicação no ano 2000, do VIGOR Study¹, aumentando o alerta sobre o risco cardiovascular relacionado com a toma

destes fármacos, culminando com retirada do Rofecoxib do mercado após conhecimento dos resultados do APPROVe trial², no qual, a sua utilização prolongada, foi associada a um aumento significativo de enfarte miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) não fatal e morte de causa cardiovascular.

De facto no sistema cardiovascular, os produtos da COX regulam a interacção entre as plaquetas e a parede do vaso. Assim a inibição não selectiva da COX com o ácido acetilsalicílico, tem efeito antiagregante plaquetar, enquanto que a inibição selectiva da COX-2 poderá levar à redução da prostaciclina endotelial com a redução da capacidade vasodilatadora e um aumento da agregação plaquetar³.

Esta problemática, levou à publicação em 2007 de um *Scientific Statment* da *American Heart Association*⁴, no qual se recomenda que a utilização de AINE, deve estar reservada para os pacientes em que as outras medidas de alívio da dor não resultaram, e em última análise, deverão ser usados na dose mínima necessária e no mais curto espaço de tempo. Devem ser usados excepcionalmente em doentes com doença renal, hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca. Em doentes com história recente de cirurgia de *bypass* aorto-coronário, enfarte miocárdio ou AVC isquémico, a utilização de inibidores selectivos da COX-2, aumenta significativamente o risco de eventos cardiovasculares.

Apesar desta contra-indicação, muitos doentes são submetidos a terapêutica com AINE, sabendo-se pouco sobre a duração do tratamento e o risco de eventos cardiovasculares.

O artigo recomendado, estuda a relação entre a duração do tratamento com AINE e o risco de eventos cardiovasculares. Trata-se de uma população de 83677 doentes com Enfarte miocárdio prévio, incluídos no Registo Dinamarquês de Admissões Hospitalares de 1997 a 2006, que foram avaliados de uma forma cruzada, no Registo Dinamarquês de Prescrições Terapêuticas, se foram submetidos a terapêutica com AINE e se esse facto aumentou o risco de recorrência de enfarte miocárdio ou mortalidade cardiovascular.

Durante o seguimento, 42,3% dos participantes foram medicados com AINE e houve 35 257 (42,1%) eventos cardiovasculares *major* (morte ou recorrência de enfarte). Os AINE mais usados foram o Ibuprofeno (23,2%) e o diclofenac (13,4%).

Globalmente, o tratamento com AINE foi associado a um aumento estatisticamente significativo de morte ou recorrência de enfarte miocárdio, desde o início do tratamento (*hazard ratio*, 1,45; 95% do intervalo de confiança, 1,29 a 1,62), e o risco mantém-se ao longo do tratamento (*hazard ratio*, 1,55; 95% do intervalo de confiança, 1,46 a 1,64 após 90 dias).

Quando se analisa cada AINE isoladamente, verificou-se que o rofecoxib aumenta o risco de morte e reenfarte após uma duração de tratamento de 7 a 14 dias, e o celecoxib após 14 a 30 dias. O diclofenac está associado a um aumento de risco desde o início do tratamento e o Ibuprofeno quando é usado mais de uma semana. O naproxeno não foi associado a aumento do risco de morte ou reenfarte ao longo do tratamento.

Estes resultados, alteram a noção actual, de que uma terapêutica com AINE durante um curto período (uma semana), em doentes com patologia cardiovascular, não aumenta o risco de eventos cardiovasculares. Assim as recomendações deverão ser alteradas, visto que, em caso de necessidade de utilização AINE, a escolha do fármaco deverá ser individualizada, porque podemos aumentar o risco de morte cardiovascular com o diclofenac, logo desde o início do tratamento, e no outro extremo o naproxeno não foi associado a esse risco em todo o período de tratamento, podendo ser considerado o AINE com menor risco cardiovascular.

Este artigo realça a necessidade de informar a comunidade médica, que em doentes com alto risco cardiovascular, nomeadamente aqueles que já tiveram um enfarte miocárdio, a utilização de AINE deve ser muito restrita, só devendo ser utilizada quando outras medidas terapêuticas falham no alívio sintomático, devendo-se seleccionar o agente AINE, pois a sua escolha poderá condicionar um aumento do risco de morte ou reenfarte logo desde o início do tratamento.

Bibliografia

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-8.
2. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*. 2008;372:1756-64.
3. Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116:4-15.
4. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Taubert. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634-42.

Jorge Mimoso
Membro do Corpo Redactorial
da Revista Portuguesa de Cardiologia
E-mail: vmimoso@gmail.com