
Inibidores de COX-2 - Uma lição sobre drogas seguras**Daniela Sachs***

Após milhares de americanos usarem os conhecidos medicamentos inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), os quais teriam como maior benefício evitar as complicações gastrointestinais comumente causadas pelos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), sérios eventos cardiovasculares adversos foram relatados envolvendo três membros desta nova classe de drogas, o rofecoxibe, o celecoxibe e o valdecoxibe. Aproximadamente seis anos após a liberação para uso desses medicamentos nos Estados Unidos, os resultados de três estudos forneceram novas evidências sobre os riscos cardiovasculares causados pelo uso dos mesmos¹⁻³. Um estudo em pacientes com histórico de adenomas coloretais sobre o uso do Vioxx® para a prevenção de pólipos adenomatosos (chamado APPROVe) foi suspenso porque o rofecoxibe (princípio ativo do Vioxx®) dobrou o risco de eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio, acidente vascular, hipertensão e falência cardíaca, confirmando que o Vioxx® aumenta o risco de infarto miocárdio, dado que já havia sido observado em estudos anteriores^{4,5}. Antes que o rofecoxibe fosse aprovado, 5435 pacientes receberam a droga, geralmente em estudos de curto prazo com pequeno número de indivíduos, adequados para examinar a eficiência dessa droga para alívio da dor⁷. Nestes estudos vários efeitos colaterais, incluindo os cardiovasculares, foram identificados incidentalmente. Entretanto, a despeito desses resultados, o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o rofecoxibe em maio 1999.

A divulgação dos resultados obtidos no estudo APPROVe¹ coincidiram com a retirada do Vioxx® (Merck Sharp & Dome) do mercado em setembro 2004, e fez com que os cientistas reavaliassem os resultados sobre segurança cardiovascular obtidos em um estudo similar realizado com o celecoxibe (*Adenoma Prevention with Celecoxib – Prevenção de Adenomas com Celecoxibe - APC*)². Segundo o mesmo, o uso do celecoxibe, tanto na dose de 200 mg quanto de 400 mg, duas vezes ao dia, foi associado ao aumento do risco de eventos cardiovasculares em até três vezes. Além disso, o uso de outro inibidor seletivo de COX-2, o valdecoxibe, ou sua pró-droga, o parecoxibe, também foi associado ao aumento do risco de eventos cardiovasculares em pacientes que se submeteram a cirurgias coronarianas³.

Os medicamentos inibidores seletivos de COX-2 não inibem apenas os efeitos antiplaquetários da aspirina: por inibirem a produção de prostaciclina, reduzem uma das defesas preliminares do endotélio contra a hipertensão, a aterosclerose e a agregação plaquetária⁶, além de também promoverem um desequilíbrio a favor da vasoconstrição. Estas ações biológicas, conhecidas desde 1998, sugerem que os inibidores de COX-2 podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares adversos, incluindo o infarto do miocárdio, acidentes vasculares, hipertensão e falência cardíaca.

Após a divulgação destes estudos, como era de se esperar, a integridade do sistema americano responsável pela segurança das drogas passou a ser questionada. Como tais problemas surgiram, e como podem ser prevenidos no futuro? Considerando um quadro onde os médicos estão desanimados, as companhias farmacêuticas constrangidas e abaladas financeiramente, e os pacientes se sentindo enganados e feridos, é necessária uma atitude consciente. É importante ressaltar que os ensaios de curta duração, a exclusão de pacientes de alto risco e a negligência metodológica com relação aos eventos cardiovasculares minimizaram a possibilidade de descoberta de evidências de danos cardiovasculares nos estudos iniciais desses medicamentos. Mesmo com as evidências observadas em estudos como o APPROVe e o APC, faltam informações adequadas para o estabelecimento dos níveis exatos dos riscos de uso de cada droga, o curso do tempo de risco durante a terapia, e as populações nas quais os benefícios excedem os riscos conhecidos. Em suma, para usar sabiamente os inibidores seletivos de COX-2, os pacientes e

médicos necessitam de informações completas sobre os benefícios e os riscos, incluindo qualquer risco cardiovascular.

Embora os riscos cardiovasculares desses medicamentos estejam sendo documentados mais claramente¹⁻³, ainda não foram avaliados adequadamente em estudos de longa duração em populações de baixo ou de alto risco. A ausência de evidências aqui não é sinônimo de segurança. Em estudos clínicos, AINEs, aspirina e acetaminofeno são tão eficazes em inibir a dor quanto os inibidores seletivos de COX-2. Entretanto, se o uso destes últimos fosse necessário, os pacientes teriam que ser informados dos riscos potenciais, e a dose mais baixa possível deveria ser usada pelo tempo mais curto possível.

Referências

- From the Cardiovascular Health Research Unit, Departments of Medicine, Epidemiology, and Health Services, University of Washington, Seattle (B.M.P.); and the Department of Public Health Sciences, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, N.C. (C.D.F.). This article was published at www.nejm.org on February 15, 2005.
- 1. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- 2. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
- 3. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-91.
- 4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- 5. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
- 6. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:272-7.
- 7. Villalba ML. FDA medical officer review of VIOXX (rofecoxib), NDA 21-042 (capsules) and NDA 21-052 (oral solution). (Accessed February 24, 2005, at <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/index.htm>.)

* Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP Baseado em texto publicado no *The New England Journal of Medicine* (*N Engl J Med* 352;11 - www.nejm.org march - 17, 2005), escrito por Bruce M. Psaty e Curt D. Furberg.