

---

## **O viés interpretativo e os antiinflamatórios não-esteroidais**

**Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento \***

Seguindo o tema de nosso último editorial, vamos agora abordar com uma visão semelhante o problema dos efeitos adversos associados ao uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs).

Diferente da prática de medicina alternativa ou mesmo complementar (caso da acupuntura, que já abordamos), o principal protagonista não é mais o médico ou terapeuta que utiliza técnicas de eficácia ainda questionada, mas, sim, uma entidade (ou entidades) muito mais ponderosa: a indústria farmacêutica.

A equipe do DOL - Dor on Line já alertou antes sobre os acontecimentos relacionados à comercialização de inibidores seletivos da COX-2, tal como no dia 6 de outubro de 2006, segundo nota divulgada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi suspensa a venda dos medicamentos antiinflamatórios Prexige® (fabricado pelo laboratório Novartis, com princípio ativo lumiracoxibe) e Arcoxia® (produzido pela Merck, Sharp & Dohme e com princípio ativo etoricoxibe) no país. De acordo com aquela agência, “há mais riscos do que benefícios no uso desses medicamentos”. A suspensão destes medicamentos se enquadra exatamente no que dissemos em várias ocasiões em que abordamos a possibilidade do uso de medicamentos inibidores seletivos da enzima cicloxigenase-2 (COX-2) – como estes em questão – causarem efeitos deletérios no organismo. Assim, novamente salientamos a necessidade das empresas adotarem cuidados adicionais quando do lançamento de medicamentos, em especial quanto à divulgação dos medicamentos como verdadeiras promessas, mas que podem se revelar, na verdade, potenciais bombas-relógio (boletim 99, ano 9).

A inibição seletiva da COX-2 pode suprimir a síntese de prostaciclina por células endoteliais cuja função nos vasos está relacionada à dilatação e à inibição da agregação plaquetária. Desta forma, pode-se dizer que durante a ingestão de medicamentos seletivos para a COX-2 há inibição de um fator “protetor”. Por outro lado, a produção pelas plaquetas do fator “deletério” que compõe este cenário, a tromboxana A2, não é afetada pois depende da COX-1. O risco cardiovascular dos inibidores seletivos de COX-2 reside justamente no desequilíbrio entre os fatores protetor e deletério que estes medicamentos desencadeiam. Com a perda do efeito antiplaquetário e vasodilatador da prostaciclina, a tromboxana A2 liberada pelas plaquetas favoreceria a vasoconstrição e a agregação plaquetária e, como consequência, a trombose.

No entanto, não são apenas os inibidores seletivos que trazem efeitos adversos, pois também já alertamos (Boletim: 74, ano: 2006) sobre problemas com os diclofenacos, mais um medicamento para controle da dor e inflamação acusado de trazer riscos ao coração. Este alerta foi baseado em um artigo de revisão do JAMA e o próprio editorial deste periódico já mostrava que o uso deste AINEs aumenta em cerca de 40% a chance da ocorrência de problemas cardiovasculares, o que o tornaria, também, um medicamento que necessita de atenção por parte dos profissionais e autoridades competentes.

A polêmica à época foi tão grande que mereceu também um editorial do DOL: “Diclofenacos e problemas cardiovasculares: surpresa ou não?” (edição nº 74). Nele foi questionado o impacto dos efeitos adversos dos AINEs: “Sobre a população usuária, a perda de uma das opções mais usadas para tratamento da inflamação sem os costumeiros problemas estomacais. Já para a classe profissional, o argumento principal para recomendação destes medicamentos, que são mais caros, ia ralo abaixo. E, para a indústria farmacêutica, uma das mais rentáveis fontes de lucro também estava comprometida”.

O autor do editorial do JAMA, Dr. David J. Graham, funcionário do FDA, faz neste texto (JAMA 2006, 296, 13, 1653-1657) um interessante histórico da trajetória dos

coxibes, demonstrando claramente a distorção e o viés interpretativo dos diferentes estudos clínicos de custo-efetividade dos inibidores seletivos de COX-2.

Podemos citar exemplos, tal como um estudo da Pfizer sobre os efeitos do celecoxib na doença de Alzheimer, que foi concluído em 2000, mas os resultados foram revelados em janeiro de 2005, e mostra aumento dos riscos cardiovasculares com o uso do medicamento. A Merck retirou do mercado em 2004 o rofecoxib (Vioxx®) após um estudo clínico que avaliou seu uso na prevenção do pólipo adenomatoso e mostrou que houve aumento de duas vezes nos riscos cardiovasculares com o uso de 25mg/dia de rofecoxib comparado ao placebo. Baseando-se em uma análise *post hoc* não planejada, a empresa alegou que o risco aumentou apenas após 18 meses de uso contínuo, o que, se fosse verdade, reduziria a responsabilidade da empresa substancialmente, pois o uso do rofecoxib naquela época era recomendado para períodos curtos.

A leitura do Dr. Graham dos riscos associados aos AINEs também é bastante esclarecedora, onde ele resume a problemática assim: “Primeiro, o risco de infarto agudo do miocárdio aumenta, em doses altas e baixas de rofecoxib. Este risco começa no início da terapia, provavelmente com a primeira dose. Não existe um período inicial de 18 meses da imunidade de risco. O Celecoxib também aumenta o risco em doses superiores a 200mg/dia; em doses menores, o risco potencial é menos claro. Vários outros AINEs aumentam o risco, incluindo o diclofenaco, o meloxicam e a indometacina e, provavelmente, o ibuprofeno. Meta-análises de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais concordam que o naproxeno é neutro para o risco de infarto do miocárdio. Para a maioria dos pacientes com artrite ou outras condições que exigem o alívio da dor crônica, o naproxeno parece ser a escolha mais segura de AINE, a partir de uma perspectiva cardiovascular. Para pacientes com alto risco de complicações relacionadas ao trato gastrointestinal, o naproxeno, associado à um inibidor de bomba de próton, é uma terapia menos onerosa e mais eficaz do que o celecoxibe em doses baixas”.

Ele continua, também, observando a inaptidão dos sistemas de vigilância sanitária norte-americanos: “Outra questão fundamental é dar conta do atraso na definição dos riscos e benefícios dos inibidores de COX-2. Parte do problema reside nas políticas do FDA, práticas e procedimentos que o levaram a ignorar os problemas potenciais de segurança. Apesar das preocupações anteriores e evidências desconcertantes na pré-aprovação, o FDA aprovou o rofecoxibe, afirmando que não tinha certeza absoluta de que a droga aumentava o risco cardiovascular padrão. Esta atitude não protege os consumidores, é preconceituosa e favorável à indústria e aos seus interesses financeiros, e garante que algumas drogas com problemas graves de segurança serão aprovadas e, uma vez aprovadas, serão mantidas no mercado, mesmo em face do dano extensivo ao paciente”. Ele também termina de maneira muito acertiva: “Se as lições da história recente foram aprendidas, as preocupações do FDA agora serão diretamente focadas na segurança do paciente ao invés de rentabilidade das empresas, e, finalmente, o bom senso prevalecerá”.

Hoje, quatro anos depois, a evidência sobre o risco cardiovascular no contexto de outros efeitos indesejáveis dos AINEs (particularmente os relacionados ao trato gastrointestinal e os rins) já possibilita a oferta de conselhos práticos sobre a utilização de AINEs em pacientes com doença cardiovascular na Inglaterra (*Using NSAIDs in cardiovascular disease DTB 2010, 48:26-29*) e na Austrália, onde a Associação de Reumatologistas Australianos já provê aos consumidores dados sobre os riscos dos AINEs e de complicações cardíacas (<http://www.rheumatology.org.au/downloads/FINALARNSAIDsstatement20October2010.pdf>), declarando, por exemplo:

- Embora nenhum AINE específico tenha se mostrado mais eficaz do que qualquer outro, alguns pacientes respondem melhor a um do que ao outro;

- Relatórios identificam um risco aumentado de eventos cardiovasculares, como ataques cardíacos e derrames, com todos os AINEs seletivos e não-seletivos;
- Há, ainda, a incerteza sobre o nível de risco. O risco é menor em pessoas mais saudáveis e maior entre aquelas com fatores de risco cardiovascular, tais como eventos cardiovasculares anteriores (por exemplo, um ataque cardíaco), tabagismo, obesidade, colesterol plasmático elevado, pressão arterial elevada, diabetes, sexo masculino, aumento da idade, sedentários e história familiar de acidente vascular cerebral ou doença cardíaca;
- O risco de efeitos adversos é menor para doses menores de AINEs utilizados por períodos mais curtos de tempo;
- Devido a esses efeitos adversos potenciais, os AINEs devem ser utilizados se não houver alternativa adequada, na dose mínima eficaz e no menor tempo possível para o benefício clínico ideal;
- Pessoas que compram diretamente AINEs ou os utilizam acima da cota precisam estar cientes dos riscos pessoais e tomar nota das informações relativas à segurança do pacote;
- Pacientes que necessitam de aspirina em baixas doses para proteção cardiovascular devem continuar a utilizá-la, independentemente da sua necessidade de AINEs, salvo decisão em contrário por seu médico, devido ao risco de outros efeitos adversos. A aspirina e o ibuprofeno devem ser tomados em um momento diferente do dia, pois os efeitos benéficos da aspirina são bloqueados pelo ibuprofeno.

Mesmo com todas as indicações acima, um sinal da disseminação da cautela que deve existir no tratamento terapêutico com AINEs, ainda é possível encontrar na literatura médica de nosso país artigos financiados por grandes indústrias farmacêuticas concluindo que o tratamento para lombalgia aguda com celecoxibe é tão eficaz quanto diclofenaco e muito bem tolerado sem a indicação clara da investigação de problemas cardiovasculares ou mesmo renais, de maneira a difundir o uso de inibidores seletivos da COX-2. (Luiz V. Ralha, Lindomar G. Oliveira, William H. Chahade, Patrícia Rangel e Wei Sun. Eficácia e tolerabilidade de celecoxibe *versus* diclofenaco: resultados de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de não inferioridade, em indivíduos com lombalgia aguda. Revista Brasileira de Medicina 2008 65, 11, 378-387).

A escolha da terapia de longo prazo com estes analgésicos ainda cabe ao médico, que deve ponderar e decidir os benefícios e riscos de um determinado regime terapêutico, independente de pressões comerciais e políticas, garantindo a excelência da prática médica pautada na ética e sempre alerta aos possíveis vieses de interpretação que assombram esta trilha em busca dos desavisados.

---

\* Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB