
Inibidores da COX-2 na berlinda! Será que estávamos certos?**Sérgio Henrique Ferreira *****Luiz Fernando Ferrari ****

Neste mês de outubro, a surpreendente notícia da retirada do mercado mundial do medicamento Vioxx®, da empresa Merck Sharp & Dohme (MSD), foi veiculada. A justificativa da empresa apontou para estudos que demonstraram os riscos de pacientes desenvolverem problemas cardiovasculares após o uso do medicamento.

Tendo como princípio ativo o rofecoxib, o Vioxx® era um dos vários medicamentos da chamada “nova geração” dos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), à qual pertencem os fármacos cujo mecanismo de ação é a inibição seletiva da enzima ciclooxigenase tipo 2 (COX-2). Abordados por nós em várias ocasiões (veja Editoriais “Ciclooxigenase-2” e “COX-2 e a ética médica” e Baú do DOL boletins 1/ano 1, 7/1, 5/1, 10/1, 11/1, 12/1, 15/2, 25/3, 26/3, 28/3, 31/3, 45/4), estes medicamentos foram introduzidos no mercado como uma nova proposta de fármacos, que possuiriam a mesma atividade analgésica e antiinflamatória de drogas do tipo da aspirina, porém sem apresentar os mesmos riscos quanto à toxicidade gastrointestinal. Entretanto, o desenvolvimento destas drogas não levou em conta outros riscos trazidos pela inibição seletiva da COX-2, uma vez que esta enzima possui papel importante na regulação de alguns processos fisiológicos, como a regulação renal da excreção de sal através da renina, a homeostasia da pressão arterial e o controle da agregação plaquetária pelo endotélio vascular.

Embora a COX-2 seja considerada uma enzima induzida durante o processo inflamatório, vários trabalhos sugerem que ela seria, de fato, expressa constitutivamente, ou seja, estaria normalmente presente, no endotélio. Sua atividade normal seria responsável pela contínua produção de prostaciclina, a qual, devido à suas propriedades antiplaquetárias, dificultaria o desenvolvimento de trombose vascular. Em artigo publicado na revista *Circulation* (*Circulation*, 2004;110:2053-2059), Buerkle e cols. demonstraram que a inibição seletiva da COX-2 aumenta a adesão plaquetária na arteríolas de hamsters. Outros trabalhos também têm demonstrado problemas decorrentes da inibição seletiva da COX-2 e os cuidados que devem ser tomados no momento de sua prescrição (*Aust Prescr* 2004;27:in press). Além disso, deve-se em mente que a vida média dos inibidores da COX-2 é maior que 11 horas (17 horas, no caso do Vioxx®) e que sua freqüente administração não permite a restauração da atividade endotelial de formação de prostaciclina (uma vez que sua posologia recomenda dois comprimidos ao dia). Esta pode ser uma das causas do aumento da incidência de infarto atribuída ao Vioxx®.

Estes fármacos antiinflamatórios inibidores seletivos da COX-2 são muito utilizados clinicamente para tratamento da dor e o Vioxx® era considerado um bom analgésico. Porém, esse efeito analgésico possivelmente não seria apenas devido à inibição da ciclooxigenase, pois o Vioxx® também parece possuir atividade analgésica semelhante à dipirona (os inibidores da COX previnem a sensibilização dos receptores de dor inflamatória por inibirem a formação de prostaglandinas, enquanto a dipirona (Novalgina®) bloqueia o mecanismo bioquímico responsável por esta sensibilização). Dessa forma, sua eficácia se deveria ao fato de possuir os dois mecanismos de ação.

O Vioxx® era um produto extremamente rentável, sendo que seu faturamento mundial em 2003 foi na ordem de US\$2,5 bilhões. Por ser um medicamento popular entre os profissionais da saúde, a iniciativa de retirá-lo do mercado poderia ter um certo caráter altruísta por parte da empresa. Entretanto, menos altruísta seria a contabilização do valor das ações judiciais a serem movidas por usuários prejudicados nos Estados Unidos.

A análise mais cuidadosa do caso pode levantar uma importante questão: será que os efeitos prejudiciais cardiovasculares atribuídos ao rofecoxib restringem-se

somente a este medicamento ou à toda a família dos inibidores seletivos da COX-2 que estão no mercado? Com relação à tal questão, o comentário publicado em um semanário de alta circulação (a revista VEJA) antecipa a resposta com base no marketing das indústrias fabricantes dos medicamentos com o mesmo mecanismo de ação, afirmando que seus produtos não possuem os mesmos efeitos colaterais do Vioxx®, “uma vez que são fabricados a partir de moléculas diferentes”. Contudo, caso seja demonstrado que seus efeitos são similares aos do rofecoxib, a atitude da MSD pode levar de roldão tais empresas, produtoras dos medicamentos Celebra® (celecoxib), Arcoxia® (etoricoxib), Bextra® (vadecoxib) entre outros.

Em 2002, o farmacólogo reconhecido internacionalmente e assessor da Organização Mundial de Saúde (OMS) Joan Ramón Laporte, publicou artigo no qual salientou irregularidades e possível fraude nos estudos promovidos pelas empresas produtoras de medicamentos como o Vioxx® e o Celebra®. Tal atitude rendeu um processo judicial por parte da empresa MSD, exigindo que Laporte retificasse sua crítica. A justiça espanhola, porém, reconheceu a propriedade de suas observações e rejeitou o pedido da MSD.

Podemos concluir que nosso posicionamento cauteloso com relação a esses medicamentos está na direção correta. De qualquer maneira, aproveitamos as palavras do Professor Laporte, que insiste que a investigação realizada pelas companhias farmacêuticas antes da comercialização de um novo produto não é suficientemente supervisionada por organismos independentes e completa dizendo que “muitos dos novos medicamentos são apresentados como avanços sobre seus predecessores sem que, em realidade, ofereçam vantagens em termos de eficácia e segurança”.

* Médico, Professor Titular do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

** Cirurgião-dentista, Doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP