
Diclofenacos e problemas cardiovasculares: surpresa ou não?**Luiz Fernando Ferrari*****Sérgio Henrique Ferreira****

Imaginem que o medicamento mais usado para tratar dores tenha o péssimo efeito colateral de induzir úlceras gástricas. Imaginem agora que surja uma fórmula que mantenha seu efeito sobre as dores, porém sem causar injúrias no estômago. Agora pense que esse seria o grande mote utilizado pelas indústrias farmacêuticas para vender essa nova “fórmula mágica”. Tudo vai bem, os profissionais da saúde adotam a idéia como rotina, os pacientes ficam felizes e, a empresa, cada vez mais rica. De repente alguém mostra que, embora não cause problemas gástricos, esses novos medicamentos se mostram tóxicos para o sistema cardiovascular, ou seja, jogam um “balde de água fria” nos ânimos da rica indústria farmacêutica, com direito até a retirada do mercado de um dos medicamentos mais vendidos. Os mais conscientes resolvem voltar a usar aqueles medicamentos anteriores que, apesar de lesarem o trato gastrointestinal, eram eficazes e não havia nenhum relato de que causavam problemas cardiovasculares, além de serem mais baratos e fáceis de encontrar. Pois é, NÃO HAVIA nenhuma evidência disso... até duas semanas atrás...

Quando uma matéria publicada na conceituadíssima revista *Nature* divulgou um levantamento feito em dezenas de estudos que demonstrava que o medicamento antiinflamatório não-esteroidal (AINEs) diclofenaco – comercialmente vendido como Voltaren ou Cataflam, além de outras formas comerciais – poderia aumentar em 40% os riscos de ataque cardíaco e morte súbita, o cenário farmacológico sofreu um segundo grande impacto, provavelmente tão grande quanto o primeiro, ocorrido cerca de dois anos atrás.

Na época em que foram divulgados os trabalhos que atribuíam aos AINEs inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase (COX)-2 a capacidade de causarem aumento nos riscos de problemas cardíacos nos usuários, houve uma comoção entre os profissionais que os haviam adotado como rotina. O impacto disso? Sobre a população usuária foi 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. Isto é, pelo menos em parte, pois embora vários AINEs apresentem este mecanismo de ação, apenas o Celebra® e o Vioxx® sofreram intervenções dos órgão competentes, o primeiro recebendo a tarja preta em alguns países (mas não no Brasil) e o segundo tendo sua venda proibida.

Nesta mesma época escrevemos várias matérias abordando o assunto, inclusive nos sentindo, de certa forma, recompensados por já havermos comentado sobre essa possibilidade em nossos boletins e editoriais. Nossos argumentos, embora baseados no fato de a COX-2 não era uma enzima apenas induzida por processos inflamatórios, mas também constitutiva em certos tecidos, atacavam principalmente o fato de que sua inibição poderia causar problemas renais, sem levarmos muito em consideração uma ação mais pronunciada sobre o sistema cardiovascular, apesar de conhecermos tal efeito. Além do mais, sabíamos que eram fracos antiinflamatórios e analgésicos, o que fazia com que suas doses eficazes fossem muito próximas das doses perigosas. Mais ainda, outros trabalhos que mostravam que as indústrias produtoras de alguns desses medicamentos teriam fraudado os resultados obtidos durante a comparação dos efeitos problemáticos sobre o trato gastrointestinal induzidos pelos AINEs seletivos para COX-2 e os não-seletivos (ver o “*Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico*” *butletí groc 2002;vol15, n°4*) nos incentivaram em nossa argumentação. Entretanto, apesar de muitos simpatizantes dos inibidores de COX-2 dizerem que os problemas ocorriam quando o uso fosse crônico (ou

seja, de longa duração), outros trabalhos demonstraram que o uso por poucos dias (agudo) também era capaz de causar problemas cardiovasculares. A solução? Simples: retirar esses medicamentos do mercado!

Mas, como nem sempre as coisas são tão fáceis como pensamos, hoje vemos que o assunto não possuía a simplicidade que achávamos. Primeiro, porque vários outros medicamentos que atuam somente sobre a COX-2 não sofreram intervenção das agências competentes, nem críticas tão contundentes como as feitas ao Celebra® e ao Vioxx®. Segundo, porque a notícia de duas semanas atrás “chacoalhou” novamente o cenário farmacêutico/farmacológico mundial, praticamente condenando um dos mais potentes inibidores não-seletivos da COX e um dos mais utilizados AINEs. Entretanto, essas constatações foram feitas por meio da análise retrospectiva de dados clínicos, o que nos obriga a aguardar outros dados clínicos, porém com controles bem realizados, da mesma maneira que aqueles feitos durante análises dos medicamentos inibidores seletivos da COX-2.

Se fôssemos considerar o problema como sendo a inibição dessas enzimas, o que incluiria nesta discussão todos os outros medicamentos do tipo da aspirina, uma enorme parcela da população mundial estaria sujeita a esses problemas. Mais ainda, lembrando que a aspirina também é utilizada para evitar a formação de trombos, a qual é uma ação atribuída exatamente à inibição das COX, teríamos um viés desconfortável nessa discussão. Inclusive, na própria matéria da *Nature*, é sugerida uma alternativa ao uso do diclofenaco, no caso a recomendação seria o uso do naproxeno, outro AINEs inibidor das COX. Aliado a outro viés que parece estar agora esclarecido (porque os medicamentos inibidores não-seletivos de COX não causariam os mesmos problemas que os seletivos se, por definição, também inibem a COX-2?), não temos dúvida de que essa discussão ainda está longe de terminar.

Em um certo sentido, podemos focalizar os debates no interesse das indústrias farmacêuticas - teoricamente as mais prejudicadas neste processo - o que poderia ser interpretado como uma possível tentativa de evitar a enorme perda de dinheiro com processos por uso de medicamentos, como ocorreu com a Merk Sharp & Dome, fabricante do Vioxx®. Por outro lado, os cientistas puristas podem afirmar que, na verdade, o que ocorre é um prejuízo do paciente sempre que são desenvolvidas drogas sem avaliação criteriosa de seus efeitos clínicos – o que, via de regra, acontece. Além disso, podemos também focalizar a discussão nos próprios medicamentos, aos quais são atribuídas propriedades benéficas mas, ao mesmo tempo, que podem ser prejudiciais. Isso sem considerar, finalmente, os próprios pacientes, que depositam suas esperanças de alívio das dores em terapias e, surpresa!, se vêem frente a situações como essa.

De qualquer maneira, uma notícia destas certamente causa alterações nos ânimos. Além disso, muitas pessoas têm o hábito de tomar esses medicamentos rotineiramente, às vezes até mesmo de “maneira preventiva”. Quem garante que muitos pacientes com problemas cardiovasculares não tinham esse hábito? Ou quem garante que pacientes que agora aparecerem alegando problemas cardiovasculares causados pelo uso desses medicamentos já não os tinham antes de utilizá-los? Certamente esse é mais um ponto a ser considerado...

Nossa opinião é que devemos aguardar um tempo para tirarmos conclusões definitivas, já que ainda é cedo para avaliarmos na prática o impacto da notícia. As empresas fabricantes dos medicamentos já se pronunciaram questionando o estudo, e alegaram que não vão retirá-los do mercado, assim como as agências de fiscalização de medicamentos (como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA - e a americana *Food and Drug Administration* - FDA). Aliás, é de se espantar que essas agências que se dizem fiscalizadoras dos medicamentos não tenham até hoje obrigado as empresas a colocarem nas bulas dos AINEs COX-2-seletivos essas informações sobre a possibilidade de



causarem aumento dos riscos de eventos cardiovasculares a curto prazo. Em um país onde a corrupção oficial parece ser moda, gostaríamos que estas agências explicassem a sua conduta.

Em conclusão, achamos necessário deixar as informações “assentarem” antes de nos posicionarmos definitivamente. Certamente aparecerão vários relatos atribuindo problemas cardíacos aos medicamentos e muitas opiniões serão divergentes. Assim, devemos esperar resultados amplos e fidedignos para avaliarmos e propormos condutas, sejam para os pacientes, sejam para as indústrias farmacêuticas ou para a pesquisa farmacológica em si.

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

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