

Rosiglitazona e o caso da segurança sobre a certeza

David N Juurlink¹

As drogas chamadas tiazolinedionas, rosiglitazona (Avandia®) e pioglitazona (Actos®), forma introduzidas no mercado há cerca de 10 anos. Possuem um mecanismo de ação até então inusitado, através do qual pretendia-se reduzir a chamada "[resistência à insulina](#)", o defeito básico dos diabéticos tipo 2: o corpo produz insulina em quantidades superiores às habitualmente necessárias, mas mesmo assim ela não consegue agir em toda sua potência. Atuam sobre um receptor intranuclear (situado dentro do núcleo das células) chamado PPAR-γ. Em poucos anos, com a possibilidade de se evitar, ou retardar, o uso da insulina, estas duas drogas se tornaram um negócio multibilionário, apesar da inexistência de garantia de que elas poderiam verdadeiramente prevenir as complicações do diabetes.

A popularização destas drogas trouxe à tona observações a respeito de edema das extremidades e de [insuficiência cardíaca congestiva](#). Rapidamente ficou evidente que ambas possuíam também estes dois efeitos colaterais, pelo mesmo mecanismo que melhorava a ação da insulina no organismo, mas nas células renais.

Preocupação a respeito da segurança destas drogas surgiram em maio de 2007, com a publicação de um estudo (uma [meta-análise](#)) que comparou a rosiglitazona com outros tratamentos para os diabéticos, e encontrou um risco 43% superior de [enfarto do miocárdio](#) e 64% superior de morte causada por falhas do sistema cardiovascular. Diversos outros estudos se seguiram, com metodologia e conclusões variadas, mas com uma mensagem consistente de que esta droga poderia aumentar o risco de enfarto. Diferentemente, outra meta-análise envolvendo a pioglitazona sugeriu que esta poderia reduzir os riscos de morte, enfarto do miocárdio ou morte cardiovascular.

Paralelamente, estudos de farmacoepidemiologia encontraram a possibilidade do risco do uso da rosiglitazona ser maior que o da pioglitazona. Ou, na melhor das hipóteses, serem iguais.

A revista médica JAMA publicou, em seu número de 28/06/10, um [estudo](#) que avaliou o risco de eventos cardiovasculares em 227.571 pacientes acima de 65 anos de idade, tratados com uma das duas drogas. Os autores (que são funcionários ou contratados do "Assistant Secretary for Planning and Evaluation", do "Centers for Medicare & Medicaid Services" ou do "US Food and Drug Administration") encontraram que, comparada a pioglitazona, a rosiglitazona estava associada a um aumento de eventos negativos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca e morte. Os resultados impressionam pelo número de pessoas avaliadas, pelo rigor na sua execução e pela oportunidade.

Os autores reconhecem as limitações do trabalho, inclusive porque a escolha de qual paciente usaria qual tiazolinediona não foi ao acaso (aleatória). Apesar disto, estudos semelhantes a este falam do "mundo real", e não do mundo dos cientistas.

Tendo estas informações como pano de fundo, algumas ênfases merecem

1 Tradução livre, por Eduardo Ribeiro Mundim, do editorial publicado on line, pelo JAMA, em 28/06/10, disponível, em inglês em <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/jama.2010.954>.

comentários. Em primeiro lugar, os resultados deste estudo têm plausibilidade biológica, já que, comparada a pioglitazona, a rosiglitazona tem uma ação menos favorável no perfil lipídico e é também um agonista mais potente do receptor PPAR- γ . Portanto, a ideia de que a rosiglitazona posse importar em um maior risco que a pioglitazona não é inverosímil.

Em segundo lugar, o achado de um incremento no risco de insuficiência cardíaca e morte entre os pacientes tratados com a rosiglitazona são consistentes com estudos similares com outras populações. Ainda que alguns [estudos observacionais](#) (estudo onde o pesquisador não interfere, apenas mede ou conta as variáveis que escolheu) não tenham encontrado diferença entre as duas drogas, nenhum estudo até o momento sugeriu que a rosiglitazona seja verdadeiramente mais segura que a outra.

Em terceiro lugar, outra observação anterior sugere que ambas não diferem com respeito ao risco de enfarto do miocárdio. O significado deste achado aparentemente inesperado é facilmente esquecido. Se pacientes tratados com a rosiglitazona eram sistematicamente mais doentes que os tratados com a pioglitazona (e a descrição dos pacientes sugere o contrário), receberam um cuidado de pior qualidade, ou foram destinados por qualquer outra razão a um pior desfecho, eles também deveriam ter tido um aumento no risco de enfarto. Sendo mais claro, este estudo não implica que a rosiglitazona não aumenta o risco de enfarto – apenas que o risco de ambas é semelhante.

Estudos de meta-análise e observacionais raramente são definitivos. [Ensaio clínico](#) algumas vezes o são, e o único adequadamente dirigido para os efeitos finais relativos ao diabetes envolvendo a rosiglitazona falhou em mostrar que ela é superior ao tratamento convencional. Em esforço para esclarecer algumas das incertezas em torno da rosiglitazona, o FDA obrigou o fabricante, a GSK (GlaxoSmithKline), a efetivar um grande ensaio clínico, multicêntrico, controlado, que foi batizado de “The Thiazolidinedione Intervention With Vitamin D Evaluation” - TIDE -). Este foi iniciado em maio de 2009, envolvendo 16.000 pacientes, com término para 2015. O alvo principal deste trabalho é comparar as duas drogas com respeito à morte de origem cardiovascular, enfarto do miocárdio e [acidente vascular cerebral](#). Ele é objeto de críticas por alguns, que o veem sem equilíbrio, avaliando apenas os riscos de uma droga contra a outra. Além disso, o destaque negativo da mídia tem dificultado encontrar voluntários. O número de centros de investigação ao redor do mundo é, até o presente, de 247, com a maior expansão no terceiro mundo e Europa oriental. Metade dos centros ainda não iniciaram o recrutamento, em parte por aguardar o resultado do painel convocado pelo FDA para rever a segurança da rosiglitazona.

O estudo de Graham e seus colegas com certeza contribuirá nas deliberações deste órgão norte-americano², que provavelmente terá de decidir por duas alternativas de ação: retirada da droga do mercado norte-americano e cancelamento do estudo TIDE

2 A imprensa brasileira noticiou que, no dia 15 de julho de 2010, um painel de 33 especialistas manteve a rosiglitazona no mercado, com a seguinte votação: 12 votaram pela retirada do mercado, 10 pela manutenção com o acréscimo de notificações na bula, 07 pela simples inclusão de notificação aos pacientes na bula, 3 pela manutenção inalterada e 1 abstenção. Fonte: <http://noticias.r7.com/saude/noticias/especialistas-dos-eua-recomendam-tirar-remedio-para-diabetes-do-mercado-20100714.html>;

<http://veja.abril.com.br/noticia/saude/comite-do-fda-mantem-avandia-no-mercado>.

Tradução livre, por Eduardo Ribeiro Mundim, do editorial publicado on line, pelo JAMA, em 28/06/10, disponível, em inglês em <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/jama.2010.954>.

ou aguardar o resultado deste estudo. A primeira opção significa derrota para a GSK, mas os pacientes e médicos ainda poderiam contar com a pioglitazona; a segunda, significa uma sinalização aos outros países, com a provável manutenção da droga no mercado, o desejo de certeza sobrepuja o desejo pela segurança, os pacientes perdem e um estudo eticamente questionável continua tentando recrutar voluntários, que podem não ser completamente esclarecidos sobre os potenciais riscos de participação no estudo.

O epílogo da história da rosiglitazona ainda está por ser escrito, mas poucas observações podem ser feitas com segurança. Primeira, inexistência de evidência direta que a rosiglitazona previne eventos vasculares em diabéticos. Segunda, evidências concordam que ela é menos segura que a pioglitazona, considerando que não há dados sugerindo que o inverso seja verdadeiro. Terceira, porque as evidências até o presente não são conclusivas, diferentes visões têm surgido sobre como proceder em face da incerteza. Um painel da "American Heart Association" e do "American College of Cardiology Foundation" solicitou mais estudos controlados, enquanto a "American Diabetes Association" e sua congênera europeia desaconselharam o uso da rosiglitazona. Um fato permanece negligenciado: esta droga não confere vantagem terapêutica sobre a pioglitazona. Se ambas realmente têm perfil de segurança diferente em relação à segurança cardiovascular é uma questão intrigante, mas não é o foco central. O acúmulo de preocupações em relação a rosiglitazona torna difícil elaborar uma justificativa convincente para explicar, exatamente, por que um paciente deveria receber uma droga, ou por que deveria um médico prescrever uma droga, quando há alternativa disponível com provável maior segurança.

Tradução livre do editorial publicado on line, pelo JAMA, em 28/06/10, disponível, em inglês em <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/jama.2010.954>.

Veja também:

[Estudo liga medicamento para diabetes a dano ao coração](#)

[Reações à pesquisa que liga dano ao coração a droga para diabetes](#)

