

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ELISON SANTOS DE SANTANA

**RETIRADA DO ROFECOXIBE (VIOXX) DO MERCADO: ANÁLISE DOS  
IMPACTOS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR E REGULAÇÃO DE  
MEDICAMENTOS: Uma Revisão de Literatura**

MACEIÓ  
2023

ELISON SANTOS DE SANTANA

**RETIRADA DO ROFECOXIBE (VIOXX) DO MERCADO: ANÁLISE DOS  
IMPACTOS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR E REGULAÇÃO DE  
MEDICAMENTOS: Uma Revisão de Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Alagoas, como  
requisito parcial à obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia.

Orientador: José Rui Machado Reys

MACEIÓ  
2023

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S586i Santana, Elison Santos de.  
Retirada do Rofecoxibe (Vioxx) do mercado : análise dos impactos na saúde cardiovascular e regulação de medicamentos : uma revisão de literatura / Elison Santos de Santana. – 2023.  
45 f. : il.

Orientador: José Rui Machado Reys.  
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 25-28.

1. Sistema cardiovascular. 2. Retirada de medicamento baseada em segurança. 3. Anti-inflamatórios não esteroides. I. Título.

CDU: 615.276

ELISON SANTOS DE SANTANA

**RETIRADA DO ROFECOXIBE (VIOXX) DO MERCADO: ANÁLISE DOS  
IMPACTOS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR E REGULAÇÃO DE  
MEDICAMENTOS: Uma Revisão de Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Alagoas, como  
requisito parcial à obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia.

Data de Aprovação: 27/11/2023

<b>Assinatura da banca avaliadora</b>	
	Documento assinado digitalmente <b>JOSE RUI MACHADO REYS</b> Data: 30/11/2023 13:07:04-0300 Verifique em <a href="https://validar.iti.gov.br">https://validar.iti.gov.br</a> <b>Profo. Dr.</b> Instituto de Ciências Farmacêuticas-UFAL Orientador
	Documento assinado digitalmente <b>EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO</b> Data: 27/11/2023 14:58:23-0300 Verifique em <a href="https://validar.iti.gov.br">https://validar.iti.gov.br</a> <b>Profa. Dra.</b> Instituto de Ciências Farmacêuticas-UFAL Examinador
	Documento assinado digitalmente <b>GABRIELA FERREIRA DE SOUZA</b> Data: 27/11/2023 15:00:59-0300 Verifique em <a href="https://validar.iti.gov.br">https://validar.iti.gov.br</a> <b>Msc.</b> Instituto de Ciências Farmacêuticas-UFAL Examinador

*“A satisfação está no esforço e não apenas na realização final.”*

Mahatma Gandhi

## Resumo

**Introdução:** o processo de introdução de novos medicamentos no mercado é complexo e altamente regulamentado, envolvendo etapas que vão desde a pesquisa inicial até o desenvolvimento, a aprovação de novos medicamentos é crucial para garantir a segurança humana, a detecção de efeitos adversos a medicamentos é vital, uma vez que essas reações indesejadas podem variar em gravidade e natureza, indo desde efeitos leves até problemas graves de saúde. o Rofecoxib (Vioxx), foi inicialmente comercializado como seguro, mas posteriormente retirado do mercado devido aos riscos cardiovasculares, esse incidente teve impacto significativo na indústria farmacêutica e levou a regulamentações mais rigorosas. **Objetivo:** realizar uma revisão da literatura sobre as consequências da retirada do Rofecoxibe (Vioxx) do mercado, com foco na saúde cardiovascular e na regulação de medicamentos. **Metodologia:** Este trabalho é uma revisão bibliográfica descritiva que analisa os impactos da retirada do medicamento Rofecoxibe do mercado e na saúde cardiovascular. A amostragem incluiu dados de fontes como Lilacs, PubMed, Scielo, Google Acadêmico, monografias e pesquisas relacionadas à temática. O estudo foi conduzido de março a novembro de 2023. **Referencial teórico:** A retirada do Rofecoxib do mercado devido a preocupações com a segurança cardiovascular levou a mudanças nas práticas de prescrição médica, especialmente em pacientes com fatores de risco cardiovasculares preexistentes. A retirada do Rofecoxib também teve impacto nas regulamentações farmacêuticas, com agências reguladoras adotando abordagens mais rigorosas para avaliar a segurança cardiovascular dos medicamentos **Conclusão:** O caso do Rofecoxibe destaca a importância da segurança de medicamentos e seus impactos na saúde cardiovascular. Isso influenciou o desenvolvimento, avaliação e monitoramento de medicamentos, tendo implicações profundas na indústria farmacêutica e regulamentação de medicamentos. O episódio destacou a complexidade do processo de aprovação de novos medicamentos e a necessidade de monitoramento contínuo após o lançamento. As regulamentações farmacêuticas evoluíram, com agências reguladoras impondo padrões mais rigorosos em ensaios clínicos e monitoramento pós-comercialização.

**Palavras-chave:** Sistema Cardiovascular. Retirada de Medicamento Baseada em Segurança. Anti-Inflamatórios não Esteroides.

## Abstract

**Introduction:** The process of introducing new drugs to the market is complex and highly regulated, involving stages from initial research to development. The approval of new drugs is crucial to ensure human safety, and the detection of adverse drug reactions is vital, as these unwanted reactions can vary in severity and nature, ranging from mild effects to serious health problems. Rofecoxib (Vioxx) was initially marketed as safe but was later withdrawn from the market due to cardiovascular risks. This incident had a significant impact on the pharmaceutical industry and led to stricter regulations. **Objective:** To conduct a literature review on the consequences of the withdrawal of Rofecoxib (Vioxx) from the market, focusing on cardiovascular health and drug regulation. **Methodology:** This work is a descriptive literature review that analyzes the impacts of the withdrawal of the drug Rofecoxib from the market and its effects on cardiovascular health. The sampling included data from sources such as Lilacs, PubMed, Scielo, Google Scholar, monographs, and research related to the topic. The study was conducted from March to November 2023. **Theoretical Framework:** The withdrawal of Rofecoxib from the market due to cardiovascular safety concerns led to changes in medical prescription practices, especially in patients with pre-existing cardiovascular risk factors. The withdrawal of Rofecoxib also had an impact on pharmaceutical regulations, with regulatory agencies adopting stricter approaches to evaluating the cardiovascular safety of drugs. **Conclusion:** The case of Rofecoxib underscores the importance of drug safety and its impact on cardiovascular health. This has influenced the development, evaluation, and monitoring of drugs, with profound implications for the pharmaceutical industry and drug regulation. The episode highlighted the complexity of the new drug approval process and the need for ongoing monitoring after launch. Pharmaceutical regulations have evolved, with regulatory agencies imposing stricter standards on clinical trials and post-market monitoring.

**Keywords:** Cardiovascular System. Safely-Based Drug Withdrawals. Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVOS .....	8
2.1. Objetivo geral.....	8
2.2. Objetivos específicos.....	9
3. METODOLOGIA.....	9
4. REFERENCIAL TEÓRICO .....	11
4.1. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDES E COXIBES.....	11
4.1. ESTRUTURA E MECANISMO DE AÇÃO .....	11
4.2. IMPACTOS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR.....	14
4.3. IMPLICAÇÕES PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	15
4.4. EVOLUÇÃO DAS REGULACOES FARMACÊUTICAS.....	16
4.5. LIÇÕES APRENDIDAS E BUSCA POR MEDICAMENTOS SEGUROS ...	17
4.6 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	18
5. CONCLUSÃO .....	20
REFERÊNCIAS.....	21

## 1. INTRODUÇÃO

As etapas que envolvem a introdução de novos medicamentos no mercado são altamente complexas e regulamentadas, abrangendo diversas etapas desde o rumo do início das pesquisas até o desenvolvimento, teste e aprovação pelos órgãos regulatórios (Carvalho, 2023).

O processo para aprovação de um novo medicamento é de extrema importância, tem a finalidade de garantir que a medicação proposta é segura para utilização humana, entretanto este processo geralmente é demorado podendo levar anos ou décadas e caro, dificultando assim o acesso a novos medicamentos por pacientes acometidos por doenças graves (Pio, 2017). Em todo o mundo os pesquisadores trabalham para tentar identificar novos compostos com potencial terapêutico e a partir daí aferir sua segurança e eficácia no tratamento de doenças (Carvalho, 2023).

Durante as pesquisas para a aprovação de novas substâncias faz-se necessário levar em consideração seus efeitos adversos, os quais são respostas indesejadas que podem ocorrer como resultado da administração de um medicamento, tratamento médico, exposição a substâncias químicas, consumo de alimentos ou qualquer intervenção terapêutica. Essas respostas variam em sua gravidade e natureza, podendo ir desde efeitos leves, como náusea ou sonolência, até reações mais sérias, como alergias, danos aos órgãos ou até mesmo o agravamento da condição de saúde (Modesto, 2016).

A ocorrência de reações adversas pode ser influenciada por diversos fatores, como a dosagem do medicamento, a sensibilidade individual do paciente, interações com outros medicamentos, condições de saúde pré-existentes e a duração da exposição. É fundamental monitorar e informar o profissional de saúde sobre qualquer reação adversa, pois isso é essencial para a adequação do tratamento, redução de riscos à saúde do paciente e melhoria da segurança e eficácia dos tratamentos médicos (Modesto, 2016).

Mesmo com a presença dos procedimentos e normativas necessárias para a criação e comercialização de novas medicações, com o passar da história ficou comprovado que algumas medicações provocavam sérias consequências advindas de sua utilização (Alves, 2017), muitos efeitos adversos de medicamentos não são detectados em seus experimentos em animais ou ensaios clínicos controlados, porém quando lançado é de responsabilidade da

farmacovigilância identificar o mais rápido possível os efeitos indesejados e que comprometa a vida do indivíduo, podendo acarretar na sua retirada do mercado, procedimento este bastante comum, ocorrendo desde 1937, nos EUA pelo uso de um xarope de sulfanilamida responsável por causar a morte de mais de 100 pessoas (Ferreira, 2009).

Neste contexto, o Rofecoxib (Vioxx) foi um medicamento anti-inflamatório não esteróide (AINE) desenvolvido pela Merck & Co, sendo aprovada para o tratamento da osteoartrite, artrite reumatóide e dismenorréia primária em 1999 pela *Food And Drug Administration* (FDA), a agência regulatória dos Estados Unidos (Wannmacher, 2005).

Inicialmente foi comercializado como um medicamento mais seguro do que os AINEs tradicionais, tendo como objetivo principal no seu desenvolvimento manter a atividade antiinflamatória, mas com a redução da toxicidade gastrointestinal, a qual é umas das principais reações dos AINES já presentes no mercado, como a exemplo do ibuprofeno e do naproxeno, pois estas substâncias estão associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de problemas gastrointestinais, como úlceras e sangramentos (Pedroso, 2017).

Este trabalho buscou analisar o caso do Rofecoxibe (Vioxx), incluindo os eventos que levaram à sua retirada do mercado, as implicações desse incidente para a indústria farmacêutica e a evolução das regulamentações. Além disso, o trabalho busca examinar os impactos na saúde cardiovascular relacionados ao uso do Vioxx, bem como como essa experiência influenciou a conscientização sobre os riscos dos medicamentos e as práticas da indústria farmacêutica.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Realizar uma revisão da literatura sobre as consequências da retirada do Rofecoxibe (Vioxx) do mercado, com foco na saúde cardiovascular e na regulação de medicamentos.

## 2.2. Objetivos específicos

- Apresentar o histórico do lançamento e da retirada do Rofecoxibe do mercado,
- Analisar resultados dos ensaios clínico,
- Explorar as consequências financeira para a indústria farmacêutica responsável pelo Vioxx,
- Investigar os impactos globais na regulamentação de medicamentos,
- Analisar o papel das agências reguladoras na segurança dos medicamentos.

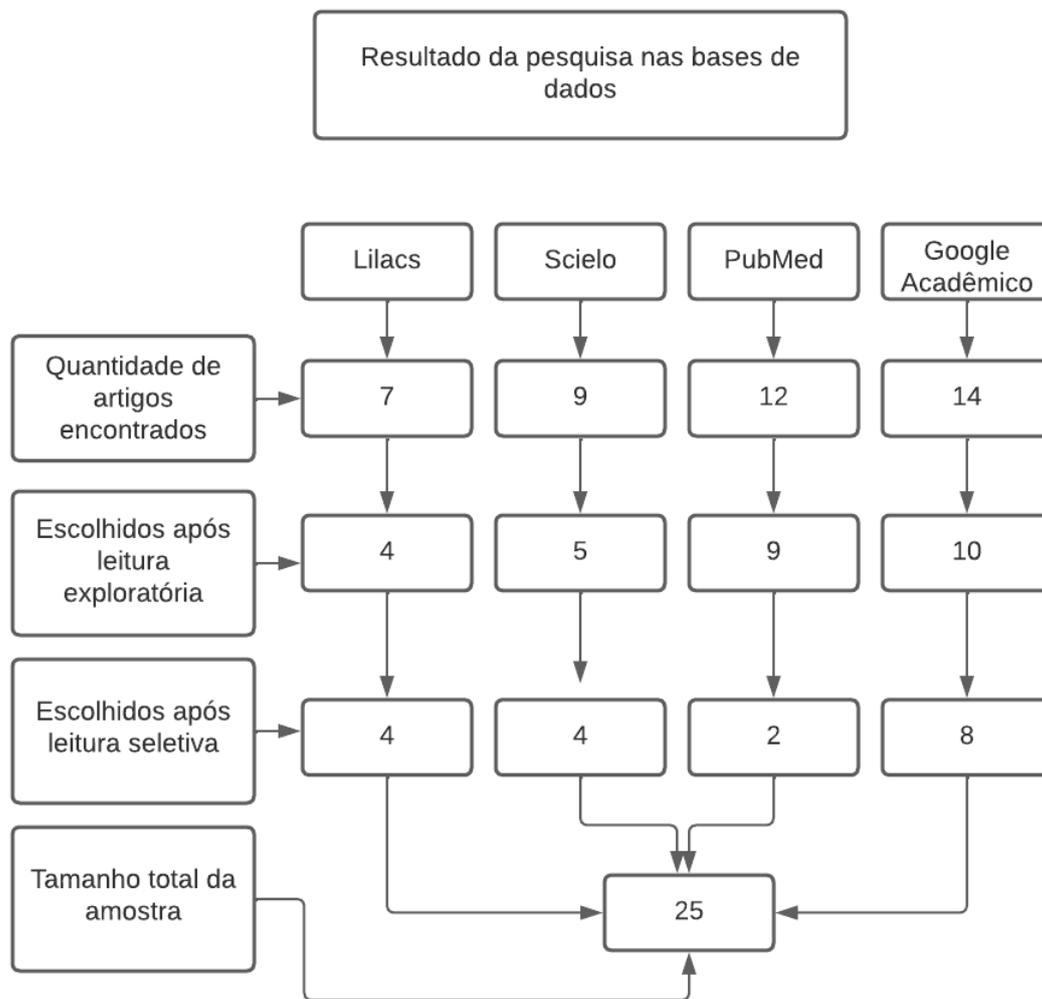
## 3. METODOLOGIA

Este trabalho apresenta uma revisão bibliográfica qualitativa descritiva sobre os impactos provocados pela retirada do Rofecoxibe do mercado, realizando uma análise dos impactos na saúde cardiovascular e na regulação de medicamentos. Para sua consolidação foram adotadas como palavras-chave: Sistema Cardiovascular, Retirada de Medicamento Baseada em Segurança, Anti-Inflamatórios não Esteroides.

A amostragem foi obtida a partir de levantamento bibliográfico nas bases de dados Lilacs, PubMed, Scielo e Google Acadêmico, bem como em monografias e pesquisas sobre a temática, utilizando uma combinação de palavras-chave pesquisadas no Decs (Descritores da Saúde), a pesquisa foi iniciada em março de 2023 e concluída em novembro do mesmo ano.

Após a busca bibliográfica inicial através da pesquisa realizada nas bases de dados, foi realizada uma leitura exploratória para identificar as obras relevantes para o estudo, na sequência, foi realizada uma leitura seletiva para selecionar os elementos que respondiam aos objetivos da pesquisa, em seguida, foi realizada uma leitura analítica para organizar e sistematizar as informações obtidas nas fontes de pesquisa, por fim, foi realizada uma síntese do levantamento bibliográfico obtido (fluxograma 1).

Fluxograma 1 – resultado da pesquisa



Como critérios de inclusão foram admitidos artigos publicados nas bases de dados escolhidas, independentemente de sua data de publicação, pois observou-se uma escassez de trabalhos recentes referentes à temática, além da necessidade de relatar seu histórico, foram utilizados artigos publicados na língua portuguesa e inglesa. Como critérios de exclusão, não foram admitidos artigos que abordem a temática de forma direta, trabalhos que não sejam de natureza científica, como é o caso de artigos de opinião e artigos os quais não estejam disponíveis gratuitamente em sua integralidade.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDES E COXIBES

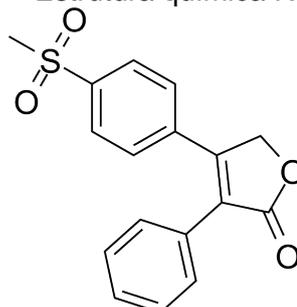
Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) representam uma das categorias farmacológicas mais amplamente difundidas em todo o mundo, abrangendo diversas especialidades no mercado global. São empregados no tratamento da dor aguda e crônica resultante de processos inflamatórios, possuindo propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Sua ação é atribuída à inibição da síntese de prostaglandinas (PG), realizada pela inibição das enzimas ciclooxigenase1 (COX-1) e ciclooxigenase2 (COX-2). Isso resulta na criação de subgrupos de anti-inflamatórios seletivos e não seletivos para COX-2 (Silva, 2014).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre os fármacos mais amplamente prescritos globalmente, essa categoria heterogênea de medicamentos inclui a aspirina e vários outros agentes inibidores da ciclooxigenase (COX), sejam eles seletivos ou não, os AINEs não seletivos, também conhecidos como tradicionais ou convencionais, representam a classe mais antiga, já os AINEs seletivos para a COX-2 são designados como COXIBES (Batlouni, 2010).

#### 4.1. ESTRUTURA E MECANISMO DE AÇÃO

O rofecoxibe em sua estrutura química possui um núcleo de sulfonyl ligado a um anel central de tiofeno, que por sua vez está ligado a um anel fenílico, essa estrutura é responsável pela atividade farmacológica do Rofecoxibe, atuando especificamente na inibição da COX-2 (Neto, 2017).

Figura 1 – Estrutura química Rofecoxibe

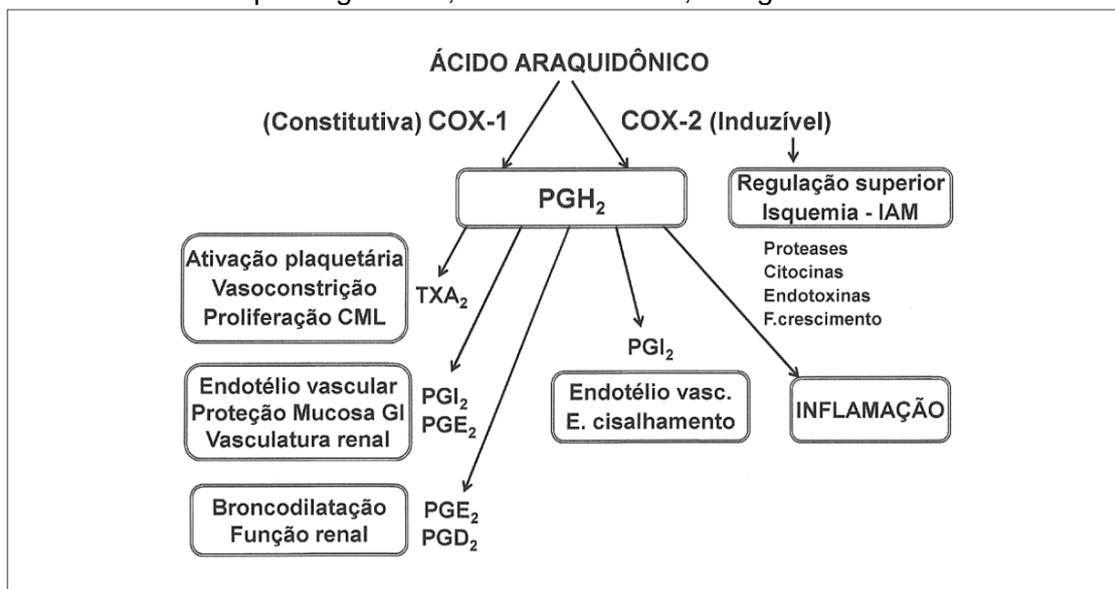


Fonte: Neto 2017

Tavares (2012), afirma que a seletividade dos Coxibes para COX-2 está diretamente relacionada às diferenças estruturais entre os isoformas da COX, as estruturas entre os isoformas de COX-1 e COX-2 são semelhantes, ambos são homodímeros, a COX-1 possui 576 aminoácidos, enquanto a COX-2 é formada por 581, desta forma suas estruturas são análogas em 60%, tornando suas estruturas quase sobreponíveis tridimensionalmente.

De acordo com Bartlouni (2009), o Rofecoxib (Vioxx) atua como um inibidor seletivo da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), a COX-2 é uma enzima que desempenha um papel de extrema importância na regulação da inflamação e das dores no corpo. A ciclo-oxigenase está presente no organismo em duas formas fundamentais: COX-1 e COX-2 (Figura 1), a primeira forma é encontrada em várias células do corpo, incluindo o estômago e o trato gastrointestinal, seu papel é o de realizar a manutenção da integridade da mucosa gástrica e na produção de prostaglandinas que atuam na proteção do revestimento estomacal. Enquanto a COX-2 é liberada em resposta a processos inflamatórios, relacionando-se a produção de prostaglandinas associadas à inflamação e à dor.

Figura 1 - Efeitos relacionados à ativação da COX-1 e COX-2. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI - gastrointestinal



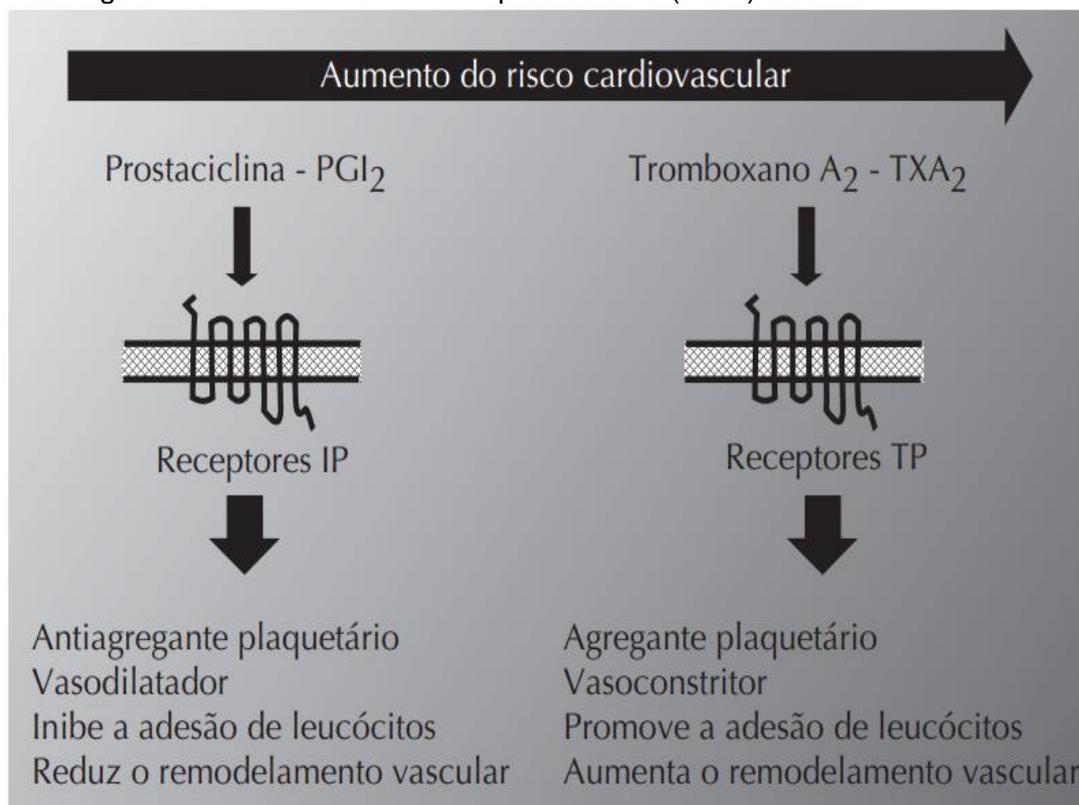
Fonte: (Bartlouni, 2010)

Como o Rofecoxibe atua seletivamente na inibição da COX-2, provoca a redução da produção de prostaglandinas pró-inflamatórias, esta ação é benéfica para condições inflamatórias como a artrite, pois provoca a redução da dor e da

inflamação, minimizando ainda os impactos sob a COX-1, reduzindo as probabilidades de efeitos colaterais gastrointestinais (Tavares, 2012).

Segundo Mendes (2012), os prostanóides pertencem a uma família de mediadores lipídicos bioativos os quais são produzidos pela COX, sendo provenientes do ácido araquidônico, a PGI<sub>2</sub>, é considerado um dos prostanóides mais importantes na homeostasia cardiovascular por ser um potente vasodilatador, responsável também pela inibição da agregação plaquetária, adesão de leucócitos e a proliferação de células de músculo liso vascular, representando assim um efeito protetor no processo aterogênico. Os efeitos da PGI<sub>2</sub> divergem dos efeitos do TXA<sub>2</sub> (Figura 2), pois causa agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação vascular, o balanço resultante entre os dois é fundamental para a saúde cardiovascular.

Figura 2 - Efeitos vasculares da prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e do tromboxano A<sub>2</sub>



Fonte: (Mendes, 2012)

Compreendendo então, que os inibidores da COX-2, em especial o Rofecoxib tem um grande potencial de aumentar os riscos cardiovasculares, ao alterar o equilíbrio funcional desses eicosanóides. Além disso, a inibição da COX-2 e o antagonismo do receptor de tromboxano pode ocasionar a desestabilização da placa ateromatosa (Bartlouni, 2009).

## 4.2. IMPACTOS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR

Devido às preocupações com a segurança cardiovascular do Rofecoxibe, médicos e profissionais de saúde precisaram rever suas práticas de prescrição. Muitos médicos optaram por evitar ou limitar o uso do medicamento, especialmente em pacientes com fatores de risco cardiovasculares preexistentes (Brasil, 2011).

De acordo com Araújo (2005, p.1):

Os primeiros AINEs desenvolvidos foram os clássicos AINEs não-específicos, que inibem tanto uma como a outra isoforma da cicloxigenase e, apesar de terem eficácia comprovada quanto ao efeito antiinflamatório a que se propõem, têm uso contínuo limitado devido a efeitos adversos gastrintestinais, como dispepsia e dor abdominal, além de perfuração ou sangramento gastroduodenal, em menor proporção.

O caso do Rofecoxibe também contribuiu para uma conscientização mais ampla sobre os riscos associados aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em geral, especialmente os inibidores seletivos da COX-2. Isso levou a uma avaliação mais cautelosa dos benefícios versus os riscos na escolha de medicamentos para tratar condições inflamatórias (Brasil, 2012).

Os eventos adversos relacionados ao Rofecoxibe, como ataques cardíacos e acidentes vasculares encefálicos, levaram a hospitalizações e, em alguns casos, à morte de pacientes que estavam tomando o medicamento. Esses trágicos desfechos contribuíram para as investigações, ações legais e processos judiciais que se seguiram à retirada do Rofecoxibe do mercado (Araújo, 2005).

Os pacientes que estavam utilizando o medicamento na época da retirada foram aconselhados a retornarem para seus médicos e conversarem para buscar alternativas mais seguras para o tratamento da dor e da inflamação, objetivando assim abrandar as sequelas (Brasil, 2011).

Em uma revisão da literatura realizada em 2020, pelos pesquisadores Brenner, Gabor et al, afirmam que o Rofecoxibe aumentou a mortalidade aguda

em decorrência aos seus efeitos pró-arrítmicos através do prolongamento da duração do potencial de ação durante isquemia/reperfusão (Brenner, 2020).

### **4.3. IMPLICAÇÕES PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

A retirada do Rofecoxibe do mercado abalou a reputação da Merck & Co. e, por extensão, a reputação de toda a indústria farmacêutica. Isso destacou a importância da transparência, ética e conduta responsável na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos (Abjaude, 2013).

A retirada do Rofecoxibe do mercado teve consequências econômicas substanciais para a Merck & Co. A empresa enfrentou uma multa de bilhões de dólares e também foi alvo de numerosos processos judiciais relacionados aos impactos na saúde cardiovascular do medicamento. Essas ações legais resultaram em acordos financeiros significativos (Nascimento, 2007).

Inicialmente, a retirada do Rofecoxib provocou a um aumento expressivo das prescrições de Celecoxib, de acordo com Williams (2006), presume-se que os prescritores optaram por recomendarem um agente alternativo, porém, este fenômeno teve uma vida curta, provavelmente como resultado das preocupações de segurança associados a classe à qual o Rofecoxib pertencia, desta forma as prescrições de Celecoxib tiveram um declínio significativo, paralelamente observou-se um aumento na prescrição de diclofenaco e ibuprofeno, provavelmente como terapia substitutiva aos inibidores da COX-2, em 12 meses, a prescrição de Meloxicam aumentou 95% e Etodolaco 123%, os quais também são inibidores da COX-2.

O caso do Rofecoxibe serviu como um alerta para a indústria sobre a necessidade de priorizar a segurança dos pacientes durante o desenvolvimento de medicamentos. As empresas farmacêuticas passaram a investir mais em estudos de segurança e na avaliação de possíveis riscos cardiovasculares e outros efeitos adversos em suas pesquisas clínicas (Dainesi, 2005).

A comunidade científica intensificou a pesquisa sobre os efeitos cardiovasculares de medicamentos, incluindo inibidores seletivos da COX-2 e outros AINEs. Isso levou a uma compreensão mais profunda dos riscos potenciais e ajudou a orientar a abordagem das empresas farmacêuticas em relação a esses medicamentos (Mendes, 2012).

O caso do Rofecoxibe exemplificou a importância de aprender com erros e incidentes passados. As empresas farmacêuticas tornaram-se mais dispostas a reconhecer e relatar efeitos colaterais e preocupações sobre a segurança, em vez de adiar a divulgação, a fim de evitar escândalos futuros (Antoniolli, 2010).

#### **4.4. EVOLUÇÃO DAS REGULATÓRIAS FARMACÊUTICAS**

A retirada do Rofecoxibe do mercado desencadeou mudanças substanciais nas regulamentações e nos processos de aprovação de medicamentos. As agências reguladoras passaram a adotar abordagens mais rigorosas na avaliação da segurança cardiovascular dos medicamentos, exigindo ensaios clínicos mais longos e monitoramento pós-comercialização mais extenso (Primo, 2023).

A retirada do Rofecoxibe do mercado teve consequências econômicas substanciais para a Merck & Co. A empresa enfrentou uma multa de bilhões de dólares e também foi alvo de numerosos processos judiciais relacionados aos impactos na saúde cardiovascular do medicamento. Essas ações legais resultaram em acordos financeiros significativos (Antoniolli, 2010).

Para Botelho (2015, p.29):

As oportunidades abertas pela inovação farmacêutica com a biotecnologia, a terapia genética e a bioinformática vieram acompanhadas de incertezas e indefinições quanto à segurança na utilização dessas novas tecnologias. Isso, combinado com as crescentes exigências regulatórias e com a retirada do mercado de vários novos fármacos, inclusive alguns medicamentos inovadores de grande sucesso, como o Rofecoxibe (Vioxx®), têm aumentado a pressão sobre a qualidade e a quantidade de inovações farmacêuticas.

As agências reguladoras de medicamentos, como a FDA nos Estados Unidos e agências similares em todo o mundo, revisaram suas políticas e procedimentos em resposta ao caso do Rofecoxibe. Isso resultou em padrões mais rigorosos de aprovação e monitoramento de medicamentos, com ênfase especial na avaliação da segurança cardiovascular (Tavares, 2012).

A retirada do Rofecoxibe do mercado e as implicações legais e regulatórias que se seguiram destacaram a importância da avaliação rigorosa da segurança dos medicamentos e da transparência na divulgação de eventos adversos potencialmente graves. Essa experiência serviu como um alerta para a indústria farmacêutica e as agências reguladoras para priorizar a segurança dos pacientes durante todo o ciclo de vida de um medicamento (Ferreira, 2009).

#### **4.5. LIÇÕES APRENDIDAS E BUSCA POR MEDICAMENTOS SEGUROS**

O caso do Rofecoxibe (Vioxx) representou um ponto de virada na história da indústria farmacêutica e da regulamentação de medicamentos, resultando em várias lições aprendidas e impulsionando esforços contínuos para desenvolver medicamentos mais seguros em benefício da saúde pública (Botelho, 2015).

O caso do Rofecoxibe destacou a necessidade crítica de farmacovigilância contínua, que é o monitoramento e avaliação de eventos adversos de medicamentos após a aprovação. As agências reguladoras e as empresas farmacêuticas passaram a adotar uma abordagem mais pró-ativa na detecção e relato de problemas de segurança, a fim de evitar atrasos na identificação de riscos (Santos, 2016).

A segurança cardiovascular tornou-se um ponto focal nas avaliações de medicamentos. Isso levou a exigências mais rígidas de ensaios clínicos mais extensos e ao acompanhamento cuidadoso dos riscos cardiovasculares durante o desenvolvimento de medicamentos (Batlouni, 2010).

Empresas farmacêuticas passaram a enfatizar a ética e a integridade em suas práticas de pesquisa e desenvolvimento, assim a necessidade de colocar a segurança dos pacientes em primeiro lugar se tornou um princípio fundamental (Antoniolli, 2010). O ocorrido com o Rofecoxibe aumentou a conscientização do público sobre os riscos associados a medicamentos, pacientes e as pessoas responsáveis por seus cuidados tornaram-se mais ativos na busca de informações sobre medicamentos e na tomada de decisões informadas sobre o tratamento (Brasil, 2012).

O episódio do Rofecoxibe incentivou a busca por alternativas mais seguras para o tratamento de condições inflamatórias. Isso inclui o desenvolvimento de novas classes de medicamentos e terapias que minimizem os riscos cardiovasculares (Tavares, 2012).

#### 4.6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em decorrência de sua suposta segurança e eficácia, além do marketing realizado, o Rofecoxibe foi comercializado em massa, em 2001 seu volume de vendas atingiu 2,5 bilhões de dólares em 80 países, já em 2004 suas vendas conseguiram atingir as cifras de 10 bilhões de dólares. Nesse mesmo ano sendo retirado do mercado, devido ao aumento dos riscos de eventos pró-trombóticos cardiovasculares observados nos ensaios APPROVe e VIGOR (Bresalier, 2005; Bombardier, 2000).

No Brasil, já foram provocados diversos conflitos advindos da relação entre as estratégias de marketing, indústria farmacêutica e políticas voltadas para a utilização correta de medicamentos, levando o Estado, a buscar regular a propaganda de medicamentos através de códigos, leis e decretos, porém, todos estes tem sido desrespeitados pelo marketing medicamentoso (Nascimento, 2007).

O ensaio teve seu início no ano de 2000, envolveu uma amostra de 2.600 pacientes e foi projetado para durar três anos, seu objetivo era avaliar a eficácia da dose de 25mg de Rofecoxibe para a prevenção da recorrência de pólipos colorretais em pacientes com histórico de adenomas, o estudo foi interrompido em 2004 de forma prematura, curiosamente, apenas duas semanas antes, a medicação havia sido aprovada para o tratamento de crianças com artrite reumatóide (Praticò, 2005).

Em 30 de setembro de 2004, a Merck Sharp & Dohme-Chibert anunciou a retirada do Rofecoxibe do mercado mundial, devido ao aumento expressivo do risco de infarto do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos (AVE), os quais foram confirmados após um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo cego nomeado de *APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx)*, no estudo em questão os pacientes passaram por 18 meses de tratamento, os resultados demonstraram que 15 dos 1.000 pacientes/ano que receberam a substância desenvolviam alguma destas sequelas, enquanto no grupo que recebeu o placebo a taxa era de 7,5 por 1.000 pacientes/ano (Bresalier, 2005).

A retirada do Rofecoxibe do mercado foi considerada um dos maiores escândalos farmacêuticos da história, a Merck foi multada em mais de 2 bilhões de dólares pelo departamento de justiça dos Estados Unidos em decorrência de

marketing enganoso. A retirada da medicação do mercado provocou impactos significativos na indústria farmacêutica, levando a uma maior regulamentação dos AINEs e uma maior conscientização sobre os riscos dos medicamentos. (Araujo, 2005).

Os impactos provocados pela retirada do Vioxx do mercado estenderam-se para além das fronteiras dos Estados Unidos, influenciando a regulamentação de medicamentos à nível global, desta forma as agências reguladoras de saúde passaram a revisar e tornar os processos de aprovação e monitoramento de medicamentos mais rigorosos, objetivando evitar que incidentes semelhantes ocorram no futuro, a segurança dos medicamentos tornou-se prioridade (Ferreira, 2009).

## 5. CONCLUSÃO

O caso do Rofecoxibe é um exemplo marcante de como a segurança de medicamentos é uma preocupação crítica e como os impactos na saúde cardiovascular podem ter implicações profundas para a indústria farmacêutica, regulamentação de medicamentos e prática médica. Essa experiência influenciou significativamente a maneira como medicamentos são desenvolvidos, avaliados e monitorados para garantir a segurança dos pacientes.

O processo que envolveu o desenvolvimento das pesquisas e retirada do Rofecoxibe representa um marco significativo na história da indústria farmacêutica e na regulamentação de medicamentos. A retirada desse medicamento do mercado devido aos riscos cardiovasculares associados a ele teve várias implicações e lições importantes.

Neste contexto destaca-se a complexidade e a importância do processo de aprovação de novos medicamentos, bem como a necessidade de um monitoramento contínuo após sua chegada ao mercado. O Rofecoxibe, inicialmente comercializado como uma alternativa mais segura aos anti-inflamatórios tradicionais, revelou-se prejudicial à saúde cardiovascular.

Como consequência a este episódio houve uma evolução nas regulamentações farmacêuticas, com agências reguladoras em todo o mundo adotando abordagens mais rigorosas na avaliação da segurança cardiovascular de medicamentos. Isso resultou em padrões mais exigentes para ensaios clínicos e um maior monitoramento pós-comercialização.

## REFERÊNCIAS

ABJAUDE, Samir Antonio Rodrigues, et al; Omissão em notificações: resultado do desconhecimento em farmacovigilância, **Rev. da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações**, v.11, n.1, p.267-276, Minas Gerais 2013.

ALVES, Adirley Machado; FILHO, Elias Kallas; Recall de medicamentos; **Rev. Dir. Sanit**, v.18, n.2, p.157-174, São Paulo 2017.

ANTONIOLLI, João Victor; **Desastre farmacêutico nos EUA: Análise da conduta da corporação Merck no caso Vioxx (1996-2004)**; Porto Alegre 2010.  
Disponível em:  
<<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/28944/000774531.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>, acesso em: 30/10/2023.

ARAUJO, Leila Fernandes; et al; Eventos cardiovasculares: um efeito de classe nJdos inibidores de COX-2; **Arq. Bras. de Cardiologia**, v.85, n.3, São Paulo 2005.

BATLOUNI, Michel; Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, Cérebro-vasculares e renais; **Arq. Bras. Cardiol** v.94, n.4, p.556-563, 2010.

BRESALIER, Robert S., et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial, **New England Journal of Medicine** v. 352, n. 11, p. 1092-1102, England 2005.

BOMBARDIER, Claire, et al. "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis." **New England Journal of Medicine** 343.21 (2000): 1520-1528.

BRENNER, Gábor; et al. Hidden Cardiotoxicity of Rofecoxib Can be Revealed in Experimental Models of Ischemia/Reperfusion, **Rev. Cells**, v. 9 n.3, Hungary 2020.

BOTELHO, Stephane Ferreira; **Medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013: uma análise da segurança e do valor terapêutico**, Minas Gerais 2015. Disponível em: <[https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-ATAKJH/1/disserta\\_\\_o\\_vers\\_o\\_final\\_stephanie\\_botelho.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-ATAKJH/1/disserta__o_vers_o_final_stephanie_botelho.pdf)>, acesso em: 30/10/2023.

BRASIL, Sociedade Brasileira de Reumatologia, **Uso dos anti-inflamatórios não-hormonais na dor crônica em pacientes com osteoartrite (osteoartrose)**, São Paulo 2011. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/uso\\_dos\\_anti\\_inflamatorios\\_nao\\_hormonais\\_na\\_dor\\_cronica\\_em\\_pacientes\\_com\\_osteoartrite\\_\(osteoartrose\).pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/uso_dos_anti_inflamatorios_nao_hormonais_na_dor_cronica_em_pacientes_com_osteoartrite_(osteoartrose).pdf)>, acesso em: 25/10/2023.

BRASIL, Ministério da Saúde, **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**; Brasília 2012. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso\\_racional\\_medicamentos\\_tem\\_as\\_selecionados.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_tem_as_selecionados.pdf)>, acesso em: 10/10/2023.

CARVALHO, João Paulo; **A introdução de novos medicamentos no mercado farmacêutico brasileiro: exame em um cenário de precificação regulada**; São Paulo 2021. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/aaf042a1-6165-476d-85f2-a3f84f437c38/content>>, acesso em: 30/10/2023.

DAINESI, Sonia Mansoldo; Farmacovigilância: cada vez mais, um dever de todos; **Rev. Clinics**, v.60, n.4, p.267-70; São Paulo 2005.

FERREIRA, Filipe. Galvão, et al, Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado, **Rev. Eletr. de Farmácia** Vol 6, n.1, p. 14-24, São Paulo 2009.

MENDES, Reila Tainá; et al; Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios; **Rev. Bras. Reumatol**, v.52, n.5, p.767-782, Pará 2012.

MODESTO, Ana Carolina Figueiredo; et al; Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um

hospital da Rede Sentinela, **Rev. Bras de Educação Médica**, v.40, n.3, p.401-410, Goiânia 2016.

NASCIMENTO, César Álvaro; SAYD, Jane Dutra; **Propaganda de Medicamentos. É possível regular?**, Rio de Janeiro 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/6d5BGgqXSDhkSBVkp9gQQRh/?lang=pt&format=pdf>>, acesso em: 22/10/2023.

NETO, Adelson Lopes da Silva; **Compostos 5-nitro2-furfurilidênicos com atividade frente à micro-organismos multirresistentes: planejamento, síntese e avaliação da atividade antimicrobiana**; São Paulo 2017. Disponível em: <[https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9135/tde-13042017-163548/publico/Adelson\\_Lopes\\_da\\_Silva\\_Neto\\_ME\\_original.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9135/tde-13042017-163548/publico/Adelson_Lopes_da_Silva_Neto_ME_original.pdf)>, acesso em: 14/11/2023.

PIO, Sara Fernandes; **Introdução de um novo medicamento: da AIM ao mercado**; Portugal 2017. Disponível em: <[https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/19960/1/Pio\\_Sara\\_Fernandes.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/19960/1/Pio_Sara_Fernandes.pdf)>, acesso em: 27/10/2023.

PRATICÒ, Domenico; DOGNÉ, Jean-Michel; Seletive cyclooxygenase-2 inhibitors development in cardiovascular medicine, **Rev. Circulation of American Heart Assiciation**; V.112, P. 1073-1079, United States Of America 2005.

PRIMO, Fabian Teixeira; **Farmacovigilância de Nanomedicamentos: Desafios na inexistência de marco regulatório em nanossegrurança**; Rio Grande, 2021. Disponível em: <<https://sistemas.furg.br/sistemas/sab/arquivos/bdtd/0000014735.pdf>>, acesso em: 28/10/2023.

PEDROSO, Caroline Ribeiro; BATISTA, Francislene Lavôr; O uso indiscriminado dos antiinflamatórios não esteroidais; **Rev. Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**; v.3, n.1, Goiás 2017.

SANTOS, Rosana Isabel; et al; Políticas de saúde e acesso a medicamentos, **editora UFSC**, Volume I, Santa Catarina 2016.

SILVA, Jerusa; MENDONÇA, Patrícia Pereira; PARTATA; Anette Kelsei; Anti-inflamatórios não esteroides e suas propriedades gerais; **Rev. Cient. Araguaína**, v.7, n.4, pub.5, 2014.

TAVARES, Tânia Isabel Almeida; **Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenas 2**, Portugal 2012.  
Disponível em:  
<[https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3749/3/PPG\\_TaniaTavares.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3749/3/PPG_TaniaTavares.pdf)>, acesso em: 25/10/2023.

WANNMACHER, Lenita; Inibidores seletivos de cicloxigenase-2: revisitados um ano depois; **Rev. Uso Racional de Medicamentos**, temas selecionados, v.2, n.2, Brasília 2005.

WILLIAMS, David; et al; The effect of the withdrawal of rofecoxib on prescribing patterns of COX-2 inhibitors in Scotland; **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.62, n.3, p.366-368, United Kingdom 2006.