



Nº 5

Uso Racional de Anti-inflamatórios Não Esteroides



Rafael Mota Pinheiro* e Lenita Wannmacher**

INTRODUÇÃO

A inflamação é, antes de tudo, processo útil e benéfico para o organismo, compensando quebra de homeostasia e repondo normalidade tissular. Esse processo de defesa e reparação só deve ser combatido quando as manifestações clínicas agudas (clássicamente tumor, calor, rubor e dor) são intensas e desconfortáveis, e se o processo adquire maior repercussão sistêmica e caráter subagudo ou crônico, com manifestações sintomáticas incapacitantes e danos tissulares cumulativos, como deformidades e perdas funcionais.¹

Do ponto de vista farmacológico, deve haver cautela no tratamento da inflamação. Processos inflamatórios localizados e autolimitados merecem apenas medidas não medicamentosas sintomáticas (gelo, repouso, imobilização) ou analgésicos não opioides. Quando há comprometimento sistêmico, o tratamento pode incluir anti-inflamatórios não esteroides e esteroides e outras classes farmacológicas com especificidade contra elementos do processo inflamatório.¹

No vasto armamentário de fármacos com ação no processo inflamatório, existe a classe de **anti-inflamatórios não esteroides (AINE)** composta por grupos quimicamente heterogêneos,

mas que compartilham propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica. Esses agentes têm apenas efeito sintomático nas doenças ou processos inflamatórios em que estão indicados.¹

AINE classificam-se em inibidores não seletivos e seletivos de COX-2. Estes últimos incluem agentes mais antigos (etodolaco, meloxicam e nimesulida) e coxibes.

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2010 inclui dois representantes do grupo dos AINE: ácido acetilsalicílico (AAS) sob forma de comprimidos (500mg) e ibuprofeno sob forma de comprimidos (200, 300 e 600mg) e solução oral (50mg/ml).²

No Brasil, vários AINE são facilmente encontrados ao alcance de todos em farmácias. Inclusive naproxeno, ibuprofeno e cetoprofeno constam da lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP) de 2003, embora sejam agentes com diferentes potenciais de toxicidade.³

Isso favorece a automedicação com AINE, desconsiderando restrições de indicação, efeitos adversos e interações medicamentosas potencialmente prejudiciais com outros fármacos comumente utilizados na atenção

*Rafael Mota Pinheiro

Professor da Universidade de Brasília. Farmacêutico. Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina. Doutor em Medicina: Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Lenita Wannmacher

Professora de Farmacologia inativa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Universidade de Passo Fundo, RS. Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Consultora em Farmacologia do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ, Rio de Janeiro. Membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde, Genebra.

primária à saúde.

O foco desta revisão consiste na prescrição racional de AINE, visando minimizar uso indiscriminado e riscos inerentes.

As evidências sobre a eficácia dos AINE como analgésicos (em dores agudas e crônicas), antipiréticos e antiagregantes plaquetários são apresentadas e discutidas em outros números desta série de publicações.

INDICAÇÕES E RESTRIÇÕES AOS AINE

Os AINE, ao inibirem a síntese de prostaglandinas e tromboxano mediante a inativação das enzimas ciclooxigenases constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2), são úteis no manejo de manifestações sintomáticas musculoesqueléticas em pacientes com artrite reumatoide, polimiosite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica progressiva, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, espondilite anquilosante e entesopatias. Demonstram eficácia em serosites lúpicas (pleurite e pericardite). São também usados como adjuvantes no tratamento da gota aguda e em osteoartrose, artroplastia e fibrose cística.¹

Embora haja uso para controle de dor em artrite reumatoide, revisão não encontrou evidências sobre o uso de AINE nessa condição.⁴

Em osteoartrose de joelho, AINE superam placebo e analgésicos comuns no controle da dor. Não há evidência de diferença de efeito entre os diversos representantes dos AINE. Porém, AINE orais são mais eficazes do que AINE tópicos no controle de dor aguda.⁵

Não se encontraram comparações entre AINE e colchicina para o tratamento da gota aguda.⁶

Revisão sistemática Cochrane evidenciou que ibuprofeno, dado em alta

dose por tempo prolongado, melhorou uma série de desfechos clínicos em crianças com fibrose cística (função pulmonar, estado nutricional, uso de antibioticoterapia intravenosa, admissões hospitalares, sobrevida, comprometimento radiológico pulmonar) em relação a placebo.⁷

Não se recomendam AINE para dores leves e moderadas em geral, na crença de que tenham efeito superior ao de analgésicos sem efeito anti-inflamatório. Também não estão indicados na forma injetável para tratamento de dores intensas (como a pós-operatória), o que é motivado pelo medo da utilização de analgésicos opioides. Tampouco devem ser empregados em situações em que a reação inflamatória não deva ser inibida, como traumas e infecções. Nos primeiros, a inflamação é componente indispensável à reparação tecidual e nos segundos representa uma das defesas do organismo. Em muitas condições, o tratamento deve ser direcionado especificamente à gênese do problema (por exemplo, antimicrobianos em infecções).¹

Questiona-se a prescrição de coxibes com finalidades anti-inflamatória e analgésica, já que sua eficácia é similar à de AINE não seletivos, tendo custo consideravelmente mais alto e menor segurança cardiovascular. Por tudo que se evidenciou nos últimos anos, parece prudente adotar atitude de cautela em relação aos representantes que permanecem no mercado, evitando usá-los como medicamentos de primeira linha.⁸

O uso de AINE deve ser considerado com cautela em pacientes **idosos**, visto o aumento do risco de sangramento gastrointestinal e perfurações, manifestações que podem ser fatais.

Em **gestantes**, os AINE não são recomendados. Se forem muito necessários, ácido acetilsalicílico em baixas

doses é provavelmente o mais seguro, pois não se associa a efeitos teratogênicos em humanos. Todavia, deve ser suspenso antes do tempo previsto para o parto a fim de evitar complicações como trabalho de parto prolongado, aumento de hemorragia pós-parto e fechamento intrauterino prematuro do ducto arterioso.

Em **crianças**, seu uso também é restrito, pelo receio do aparecimento de síndrome de Reye. Uma exceção é o uso de ibuprofeno intravenoso (sol. inj. 5mg/ml) em **recém-nascidos** prematuros e/ou de baixo peso para fechamento da patência do ducto arterial.⁹ Todavia, não existe tal forma farmacêutica no Brasil.

Pacientes com **história de ulceração péptica** ou em alto risco para o desenvolvimento de efeitos adversos gastrintestinais preferencialmente não devem receber AINE. Se o tratamento for imprescindível, medidas de proteção gástrica devem ser providenciadas (p.ex.: uso de antissecretores gástricos).

Pacientes com **disfunção hepática ou renal** devem ser acompanhados devido aos possíveis efeitos adversos dos AINE.

Deve-se evitar o uso de AINE, principalmente coxibes, em pacientes com **insuficiência cardíaca grave e cardiopatia isquêmica** pelo risco de indução de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico.

Levantamento norte-americano assinalou aumento significativo de risco de infarto do miocárdio e de hemorragia gastrintestinal com rofecoxibe. Celecoxibe associou-se significativamente a aumento de risco de acidente vascular encefálico e de hemorragia gastrintestinal. AINE não seletivos não se associaram a efeitos adversos de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, mas

aumentaram a incidência de hemorragia gastrintestinal. No período de 1999–2004, houve estimativa de 26.603 mortes atribuídas a ambos os coxibes, enquanto AINE não seletivos se associaram a excesso de 87.327 hemorragias digestivas e 9.606 mortes no mesmo período.¹⁰ Com esses fármacos, pois, se observa mais morbidade (comprometimento gastrintestinal é mais comum), mas menor mortalidade.

Histórico de **hipersensibilidade** a AINE (incluindo ácido acetilsalicílico) – manifesta por reações urticária generalizada, angioedema, edema de glote, laringoespasma, rinite, dermatite, hipotensão e choque anafilático – contraindica o uso de AINE. Aproximadamente 5–10% de pacientes adultos asmáticos têm sintomas agravados com uso de AINE. A resposta usualmente começa após uma hora do uso de ácido acetilsalicílico ou AINE e se caracteriza por rinorreia, lacrimejamento e broncoespasmo.¹¹ Em casos de pacientes com asma brônquica e que necessitem de ácido acetilsalicílico, a dessensibilização provou beneficiar o controle da asma e ser custo-efetiva.¹²

Existe hipersensibilidade cruzada, de modo que pacientes que a apresentem a um representante, não devem receber qualquer AINE. Para controle de dor e inflamação, agentes de outras classes farmacológicas devem ser prescritos.

SELEÇÃO DOS AINE

A seleção do AINE ideal dependerá de fatores de risco individuais, da resposta terapêutica desejada e de preferências pessoais. Todos os AINE têm eficácia anti-inflamatória similar. Evidências de alta qualidade comprovam que coxibes comparados a antigos

inibidores orais de COX-2, AINE orais entre si e AINE orais *versus* paracetamol são igualmente eficazes na redução de dor em doenças musculoesqueléticas agudas e crônicas.¹³

Porém, podem originar diferenciadas respostas individuais. Preferências pessoais com agentes particulares não foram reproduzidas em estudos clínicos e podem ser fruto do acaso ou de flutuações naturais na atividade de doença. Em pacientes não responsivos a um dado AINE, pode-se substituí-lo por outro, preferencialmente de diferente grupo.

Havendo eficácia similar, a escolha deve basear-se em outros critérios: toxicidade relativa, conveniência de administração para o paciente, custo comparativamente favorável e experiência de emprego.

PRESCRIÇÃO DOS AINE

Para os AINE considerados medicamentos essenciais, os esquemas terapêuticos estão descritos no Quadro 1. É importante lembrar que dobrar **dose** de um AINE somente leva a discreto aumento de efeito (efeito teto) que pode não ser clinicamente relevante, mas resulta em incremento de efeitos adversos.¹⁴ Preferencialmente são usados por **via** oral, mas existem AINE tópicos (em forma de gel, aerossol e creme) com os quais se demonstrou redução de dor aguda de origem musculoesquelética em 50% comparativamente a placebo (NNT de 4,5; IC95%: 3,9–5,3), sem ocorrência dos efeitos adversos sistêmicos associados com o uso oral.¹⁴

O **intervalo** de dose de ácido acetilsalicílico é de seis horas, uma vez que a dose anti-inflamatória excede a analgésica, o que satura o mecanismo de detoxificação (cinética de ordem zero), aumentando a meia vida.

Quadro 1 - Esquemas terapêuticos anti-inflamatórios de AINE para adultos e crianças.

Representante	Esquema de administração		
	Prodose oral	Dose máxima diária	Intervalo entre doses
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO			
Adulto	1.000mg	5.000mg	6 horas
Criança	Não recomendado		
IBUPROFENO*			
Adulto	300 – 600mg	2.400mg	6 horas
Criança > de 3 meses	5 –10mg/kg/dose	40mg/kg/dia	6–8 horas

* Formas farmacêuticas disponíveis no mercado brasileiro: comp. 200, 300, 400 e 600mg; suspensão oral 20 ou 30 ou 50 ou 100mg/ml; suspensão oral gotas 50mg/ml; solução oral 20 ou 40 ou 50 ou 100 ou 200mg/ml.

SEGUIMENTO DOS AINE

Objetivos terapêuticos desses anti-inflamatórios são vários, dada a multiplicidade de manifestações clínicas das doenças para as quais

estão indicados. Diminuição de dor, eritema e edema são medidas clínicas de eficácia dos AINE. Em artrite reumatóide e osteoartrose,

redução de rigidez matinal e sensibilidade articular e aumento de capacidade funcional comprovam o benefício desses medicamentos.

Efeitos adversos

Contemporaneamente muito se publica sobre efeitos adversos de AINE não seletivos e seletivos de COX-2. Procura-se dimensionar a questão dos efeitos gastrintestinais, tanto no que se refere à real incidência de efeitos irritativos induzida por agentes não seletivos quanto à propalada ausência desses efeitos atribuída a inibidores seletivos de COX-2. Não menos interesse é gerado pelos efeitos desses últimos sobre o sistema cardiovascular. Em relação à cardiotoxicidade, questiona-se se é própria de rofecoxibe e celecoxibe ou efeito de classe, comum a todos os representantes.

Riscos Gastrintestinais e Estratégias de Proteção

Achado endoscópico de lesão na mucosa gastroduodenal aparece em 20–40% dos pacientes em uso de AINE. Apesar de contemporaneamente ocorrer diminuição na incidência geral de úlcera péptica, há aumento daquelas associadas a uso de AINE em adultos e idosos, em quem riscos de complicações e necessidade de internação são maiores.¹⁵

A agência inglesa reguladora de medicamentos (MHRA) categorizou o risco gastrintestinal dos AINE em três níveis: baixo (ibuprofeno), intermediário (diclofenaco, naproxeno,

indometacina e piroxicam) e alto (azapropazona).¹⁶

Revisão sistemática comparou AINE não seletivos (em doses usuais) em relação a sangramento digestivo alto ou perfuração. Os riscos relativos estimados (RR) foram 3,98 (IC95%: 3,36–4,72) para diclofenaco, 5,63 (IC95%: 3,83–8,28) para naproxeno e 2,69 (IC95%: 2,17–3,33) para ibuprofeno. O mais alto risco foi observado com cetorolaco (RR=14,54; IC95%: 5,87–36,04) e piroxicam (RR=9,94; IC95%: 5,99–16,50). A comparação entre AINE não seletivos e coxibes mostrou riscos relativos de 4,50 (IC95%: 3,82–5,31) e 1,88 (IC95%: 0,96–3,71), respectivamente.¹⁷

A **prevenção** de úlceras gástricas e duodenais em usuários crônicos de AINE sem possibilidade de suspendê-los pode ser obtida com misoprostol, inibidores da bomba de prótons (IBP) e doses duplas de antagonistas H₂.

Em usuários de AINE, o emprego concomitante de doses usuais de antagonistas H₂ diminui o risco de úlcera duodenal, mas não o de úlcera gástrica, a mais frequentemente associada a anti-inflamatórios. Sendo assim, os antagonistas H₂ vêm sendo preteridos em relação a outras opções.¹⁸

Metanálise Cochrane demonstrou que misoprostol, IBP e dose dobrada de antagonistas do receptor H₂ (ARH₂) reduziram o risco de úlcera gástrica e duodenal induzida por AINE. O misoprostol foi também associado a excesso de 1,6 vezes no risco de desistência de

tratamento devido a náuseas (RR=1,25; IC95%: 1,07–1,48), diarreia (RR= 2,36; 2,01–2,77) e dor abdominal (RR= 1,36; 1,20–1,55). O uso de ARH₂ em dosagem padrão para prevenção de úlcera duodenal foi eficaz, mas não foi capaz de reduzir o risco de aparecimento endoscópico de úlcera gástrica, o que ocorreu quando a dose foi dobrada. Comparativamente a placebo, essa estratégia reduziu risco de úlcera duodenal e gástrica significativamente (RR=0,25; 0,11–0,65 e RR=0,44; 0,26–0,75, respectivamente). Efeitos semelhantes foram observados com uso de IBP para úlceras duodenal (RR= 0,20; 0,10–0,39) e gástrica (RR=0,39; 0,31–0,50).¹⁹

A comparação entre omeprazol (20mg/dia), ranitidina, misoprostol e sucralfato no **tratamento** de úlceras associadas a uso de AINE foi favorável ao primeiro.²⁰

Embora com eficácia semelhante, IBP são mais bem tolerados do que misoprostol e mais comumente utilizados para este fim.

O impacto econômico das complicações gastrintestinais associadas ao uso de AINE pode ser grande. Em pacientes de baixo risco, uso isolado de AINE não seletivos foi mais custo-efetivo. Entretanto, em pacientes que utilizam ácido acetilsalicílico ou apresentam alto risco de desenvolvimento de evento gastrintestinal, a adição de inibidor de bomba de prótons a um AINE não seletivo pode ser a estratégia preferencial.²¹

Estudo de custo-efetividade em pacientes com osteoartrite

demonstrou que a adição de IBP a qualquer AINE aumenta a estimativa de ganho na qualidade de vida ajustada, com pouco ou nenhum custo adicional. Os autores ainda assumem um efeito de classe para todos os IBP e afirmam que a custo-efetividade é maior quando o mais barato IBP é usado, mantendo-se mesmo à luz dos estudos que relacionam o uso crônico de IBP a risco de fraturas.²²

Revisão sistemática sugere, após modelagem econômica, que a associação de antagonistas de receptores H₂ ou IBP a AINE não seletivo seja estratégia custo-efetiva para evitar úlcera endoscópica em pacientes que necessitam de uso prolongado de AINE.²³

Riscos cardiovasculares e trombóticos

A decisão de iniciar tratamento com AINE deve sempre ser precedida de avaliação individual do risco cardiovascular do paciente, considerando cuidadosamente o balanço entre benefícios e riscos. Tanto coxibes quanto AINE não seletivos têm diferentes graus de segurança cardiovascular. Particularmente rofecoxibe e diclofenaco associam-se a mais acentuadas morbidade e mortalidade cardiovasculares. Por isso devem ser prescritos com muita cautela, inclusive a indivíduos saudáveis, já que são fármacos vendidos sem prescrição médica.²⁴

Meta-análise quantificou, ao combinar estimativas diretas e indiretas, o risco relativo de ocorrência de evento vascular em pacientes sob

uso de AINE não seletivos e inibidores seletivos de COX-2. Em comparação a placebo, inibidores seletivos de COX-2 associaram-se significativamente a aumento de 42% na incidência de eventos cardiovasculares ($P = 0,003$), principalmente infarto do miocárdio ($P = 0,0003$), sem significativa heterogeneidade entre diferentes agentes. A incidência de eventos vasculares graves foi similar entre inibidores seletivos de COX-2 e qualquer AINE não seletivo. No entanto, a comparação de inibidor seletivo de COX-2 *versus* naproxeno (RR=1,57; 1,21–2,03) mostrou diferença estatisticamente significativa, beneficiando naproxeno. Em comparação a placebo, o risco relativo foi de 0,92 (IC95%: 0,67–1,26) para naproxeno; 1,63 (IC95%: 1,12–2,37) para diclofenaco; e 1,51 (IC95%: 0,96–2,37) para ibuprofeno. Apesar das diferenças numéricas entre os riscos relativos de naproxeno e ibuprofeno, os intervalos de confiança apresentados para ambos contêm a unidade, o que fala a favor da não diferença estatisticamente significativa em relação ao comparador (placebo).²⁵

Estudo prospectivo de casos e controles verificou que o risco de eventos cardiovasculares isquêmicos associou-se não significativamente a uso corrente de AINE (OR ajustado= 1,16; IC95%: 0,95–1,42). O risco aumentou com consumo de altas doses (OR =1,64; IC 95%: 1,06–2,53) e nos pacientes com doença isquêmica cardíaca prévia (OR =1,84; IC95%: 1,13–3,00).

O risco foi mais aparente com eventos isquêmicos sem elevação de segmento ST.²⁶

Coorte dinamarquesa de base populacional (4.614.807 indivíduos com mais de 10 anos que tiveram pelo menos uma prescrição de diclofenaco entre 1997 e 2005, dos quais 1.028.437 foram incluídos no estudo) verificou que o uso de diclofenaco e de rofecoxibe associou-se a aumento do risco de **morte por doença cardiovascular** (OR= 1,91; IC95%: 1,62–2,42 e OR=1,66; IC95%: 1,06–2,59, respectivamente) de forma dose-dependente. Houve tendência a aumento de **risco de acidente vascular encefálico fatal e não fatal** com ibuprofeno. Naproxeno não se associou a aumento de risco cardiovascular (OR=0,84; 0,50–1,42). Dadas as diferentes respostas, a escolha do AINE apropriado deve levar em consideração o perfil de cada paciente.²⁷

O uso prolongado de AINE pode aumentar em 5–6mmHg a pressão média em pacientes com **hipertensão arterial sistêmica** e pode interferir com a eficácia de alguns anti-hipertensivos.²⁸

Em revisão sistemática, demonstrou-se aumento no risco de hipertensão relacionado ao uso de ibuprofeno (RR= 4,0; IC95%: 1,1–14,9), efeito não observado com o uso de naproxeno (RR= 2,3; 0,8–6,2). Ibuprofeno aumentou 4,3mmHg (2,9–6,5mmHg) na pressão sistólica e 1,8mmHg (0,5–3,0mmHg) na pressão diastólica.²⁹

Em meta-análise de 51 ensaios clínicos aleatórios (n= 130.541

participantes) evidenciou-se aumento do risco relativo para desenvolver hipertensão com uso de coxibes (especialmente rofecoxibe e etoricoxibe) *versus* naproxeno (RR=1,31; IC95%: 1,08–1,6). Entretanto o risco relativo não foi significativamente maior (RR =1,12; IC95%: 0,93–1,35; $P=0,23$) quando se compararam coxibes *versus* outros AINE (exceto naproxeno).³⁰

Estudo de casos e controles demonstrou aumento do risco relativo ajustado para hospitalização associada à **insuficiência cardíaca** por uso de AINE (todos – RR=1,3; IC95%: 1,1–1,6; ibuprofeno – RR=1,4; 1,0–2,0; diclofenaco – RR=1,1; 0,8–1,5).³¹

Meta-análise de estudos observacionais (casos e controles e coortes) e ensaios clínicos aleatórios demonstraram que o uso de AINE não seletivo aumenta o risco relativo de insuficiência cardíaca em 30–100%. Entretanto, o risco absoluto é pequeno: menos de um paciente desenvolve insuficiência cardíaca atribuída a AINE por 100 pacientes -ano de tratamento.³²

Riscos renais

A inibição da produção de prostanoídeos vasodilatadores pelos AINE pode comprometer o fluxo sanguíneo renal e exacerbar lesões isquêmicas.

Estudo de casos e controles aninhado em uma coorte avaliou a associação entre AINE e **insuficiência renal aguda** (IRA). Em usuários correntes de AINE (40% de prescrições com diclofenaco e 29% com ibuprofeno), o risco relativo

para IRA foi de 3,23 (IC95%: 1,79–5,82) em comparação a não usuários na população geral, tendo declinado com a suspensão do tratamento. Esse aumento de risco ocorreu em terapia curta e prolongada, mas foi discretamente maior com uso de altas doses de AINE. Diclofenaco apresentou maior risco (RR= 3,1; IC95%: 1,4–7,0) do que ibuprofeno (RR = 2,6; IC95%: 1,0–6,9). História de insuficiência cardíaca (IC), hipertensão, diabetes e hospitalizações no ano anterior associaram-se a maior risco de IRA. Sugeriu-se modificação de efeito de AINE em pacientes com hipertensão ou IC. Por isso AINE devem ser usados com cautela nesses pacientes.

O uso de AINE deve ser evitado em pacientes com depuração plasmática de creatinina menor que 20ml/min ou em uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos (p.ex.: aminoglicosídeos, diuréticos, inibidores da enzima de conversão de angiotensina – IECA e antagonistas de receptores de angiotensina – ARA-II). Em pacientes com insuficiência renal moderada (DCE 50–10ml/min) deve-se usar a menor dose efetiva e monitorar a função renal. Esse monitoramento deve ser feito em 1 a 2 semanas após início ou aumento da dose de AINE, particularmente em pacientes em uso de IECA, ARA-II, diuréticos de alça e poupador de potássio ou com função renal alterada.³⁴

A lesão renal mais comumente induzida por AINE é insuficiência renal aguda mediada hemodinamicamente. Outras síndromes clínicas

incluem nefrite intersticial aguda e hipertensão. Pode haver piora de insuficiência renal crônica e retenção de sódio e água.³⁵

Riscos gestacionais e fetais

Durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez o uso de AINE não é recomendado. Se for absolutamente necessário, emprega-se o fármaco com maior experiência de uso, na menor dose e pelo menor tempo possível. Ibuprofeno é o agente preferencial na gravidez, mas seu uso é *off-label*, pois a ausência de investigação não permite aos fabricantes arrolá-lo como seguro no início da gravidez. Porém, está contraindicado após 30 semanas de gestação pelo risco de **fechamento prematuro do ducto arterial e diminuição do líquido amniótico**. O fechamento prematuro do ducto arterial, evento raro em decorrência do uso de AINE antes da 29ª semana, é aumentado em 50–70% na 34ª semana, chegando a 100% a partir da 36ª semana de gravidez. Após 30 semanas, se o uso de AINE se fizer necessário, deve-se monitorar circulação fetal e líquido amniótico por ultrassonografia, uma ou até duas vezes por semana.³⁶

A maioria dos dados sobre riscos do uso de AINE antes da 30ª semana de gravidez foram obtidos de estudos observacionais e devem ser interpretados com cautela.

Estudo de base populacional demonstrou aumento de 80% na taxa de risco de **aborto espontâneo** associado a AINE (HR =1,8; IC95%: 1,0–3,2), aumentando esse risco com

uso próximo da concepção (HR= 5,6; IC95%: 2,3–13,7) ou por mais de uma semana (HR= 8,1; IC95%: 2,8–23,4).³⁷

Estudo observacional encontrou razão de chances ajustada de 2,21 (IC95%: 1,71–2,85) para **defeitos congênitos** quando AINE foram usados no primeiro trimestre de gravidez. Ainda apresentou OR de 3,34 (IC95%: 1,87–5,98) para alterações relacionadas ao fechamento do septo cardíaco.³⁸

Revisão sistemática que incluiu 22 estudos de casos e controles, sete coortes e um ensaio clínico aleatório investigou a associação entre uso de ácido acetilsalicílico e AINE e risco de malformações congênitas. Em relação a ácido acetilsalicílico (11 estudos), somente dois estudos de casos e controles demonstraram aumento significativo no risco de malformação (OR =1,64; IC95%: 1,30–2,04). Com respeito a uso de AINE, dois estudos os associaram a aumento daquele risco. Nessa revisão, nenhum medicamento associou-se significativamente à elevação de risco de malformação cardíaca. Porém, dois estudos evidenciaram associação significativa de risco de malformação orofacial quando o AINE foi usado durante o primeiro trimestre de gravidez.³⁹

Meta-análise de oito estudos demonstrou risco 15 vezes maior de fechamento do ducto arterioso mediante exposição à indometacina (OR =15,04; IC95%: 3,29–68,68) comparativamente ao de placebo ou outro AINE.⁴⁰

Meta-análise Cochrane demonstrou que ibuprofeno e indometacina são efetivos no fechamento de ducto arterial patente em prematuros ou recém-nascidos de baixo peso.⁴¹

Interações

AINE e paracetamol são frequentemente prescritos simultaneamente. Coorte retrospectiva de base populacional (1,2 milhão de pacientes) comparou os riscos da associação de ibuprofeno e paracetamol com os do uso dos fármacos separadamente. Não se identificaram diferenças entre uso concomitante e isolado dos dois fármacos.⁴²

Apesar de evidências *ex-vivo* demonstrarem interação entre ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, não existem evidências clínicas adequadas sobre perda do efeito cardioprotetor do primeiro quando administrado concomitantemente com ibuprofeno.⁴³

O National Institute for Health and Clinical Excellence reconhece que todo AINE pode antagonizar os efeitos cardioprotetores do ácido acetilsalicílico. Assim, recomenda que a paciente com osteoartrite que necessite usar ácido acetilsalicílico em baixa dosagem deva ser prescrito outro analgésico que não AINE para o adequado manejo de dor.⁴⁴

A FDA recomenda aos profissionais de saúde o espaçamento de tempo entre as administrações desses dois fármacos. Também destaca haver risco mínimo de diminuição do efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico com uso ocasional de ibuprofeno. Entretanto,

sugere que pacientes em uso de ácido acetilsalicílico de liberação imediata usem a dose de ibuprofeno (400mg) pelo menos 30 minutos (ou mais) após a ingestão daquele ou então 8 horas antes de sua administração para evitar a possível redução dos efeitos antiplaquetários.⁴⁵

Pacientes em tratamento anti-hipertensivo com diuréticos de alça, antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e betabloqueadores alfa não devem receber AINE pelas interações medicamentosas desvantajosas (reversão do efeito anti-hipertensivo) que se estabelecem.

Pequeno estudo controlado por placebo demonstrou que AINE (piroxicam e ibuprofeno) elevaram a pressão sistólica em pacientes que recebiam lisinopril/hidroclorotiazida), enquanto paracetamol não afetou o efeito anti-hipertensivo da associação. Porém, em pacientes que recebiam anlodipina, ibuprofeno ou piroxicam não produziram mudanças significativas da pressão arterial.⁴⁶

Estudo de coorte acompanhou duas populações de alto risco para eventos renais – uma de pacientes que usavam furosemida, IECA ou ARA-II (coorte de medicamentos) e outra de pacientes diabéticos (coorte diabetes) – comparando-as com pacientes sem alto risco (coorte de referência) com relação a efeitos adversos de AINE e coxibes. Apesar da aumentada vulnerabilidade a reações adversas de AINE e coxibes nas populações de alto risco para

eventos renais, os efeitos desses fármacos foram equivalentes aos apresentados pela população de referência.⁴⁷

Uso de diuréticos poupadores de potássio, especialmente triantereno, concomitantemente a AINE deve ser analisado com cautela. Há risco de hipercalemia, devendo ser monitorados os níveis de potássio. Uso concomitante de AINE e diuréticos de alça também requer monitoramento, visto os riscos potenciais de redução do efeito anti-hipertensivo e aumento de incidência de insuficiência renal. A interação entre a maioria dos AINE (exceto indometacina) e diuréticos tiazídicos parece pouco reduzir o efeito anti-hipertensivo desses.⁴⁸

A combinação de IECA ou ARA-II com diurético pode causar insuficiência renal aguda (IRA) mesmo com o uso concomitante de curto prazo de AINE.⁴⁹

Estudo de casos e controles mostrou que uso concomitante de medicamentos cardiovasculares e AINE aumentou em cinco vezes o risco de IRA. Diuréticos associados apresentaram o maior risco (RR = 11,6; IC95%: 4,2–32,2), seguidos de antagonistas dos canais de cálcio (RR= 7,8; IC95%: 3,0–20,5).³³

No mercado brasileiro existem várias apresentações comerciais que combinam doses fixas de diuréticos com IECA ou com ARA-II, motivando preocupação quanto ao uso de AINE nesses pacientes.

O risco de sangramento gastrointestinal é aumentado quando um AINE é administrado com

inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Meta-análise de estudos observacionais (n=153.000) mostrou aumento significativo do risco de sangramento gastrointestinal após uso de ISRS (OR= 2,36; IC95%: 1,44–3,85), chegando a OR de 6,33 (IC95%: 3,40–11,82) com uso concomitante de ISRS e AINE. Para cada 411 pacientes com mais de 50 anos e sem fator de risco para sangramento gastrointestinal, o uso de ISRS acarretará um sangramento digestivo alto (NND de 411), o mesmo acontecendo com 106 pacientes nas mesmas condições, porém submetidos a uso concomitante de AINE e ISRS.⁵⁰

Os destaques dessa revisão são:

- AINE só devem ser indicados para doenças inflamatórias com repercussão sistêmica caracterizada por manifestações sintomáticas incapacitantes e danos tissulares cumulativos, como deformidades e perdas funcionais.
- AINE orais e injetáveis não constituem primeira escolha para controle de dor leve e moderada e dor intensa (pós-operatória), respectivamente.
- AINE não são recomendados para idosos, gestantes, crianças (ácido acetilsalicílico), pacientes com história de ulceração péptica, disfunção hepática ou renal, doença cardiovascular e hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico e AINE. Sendo imperativo o uso, as menores doses eficazes, a curta duração de tratamento, o

monitoramento de efeitos adversos e a atenção às interações medicamentosas são cuidados imprescindíveis.

- Como todos os AINE têm eficácia similar, sua seleção leva em conta critérios de toxicidade relativa, conveniência de administração para o paciente, custo comparativamente favorável e experiência de emprego.
- Todos os AINE têm efeito teto, pelo que o aumento de dose não eleva a eficácia terapêutica, mas resulta em incremento de efeitos adversos.
- Efeitos adversos gastrintestinais são mais notórios com AINE não seletivos, ocorrendo mesmo na vigência de pouco tempo de uso. A necessidade de uso prolongado, principalmente em pacientes de risco, deve acompanhar-se do emprego preventivo de antissecretores gástricos. A sequência decrescente de AINE relativa ao potencial de risco gastrintestinal é: cetorolaco, piroxicam, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno.
- Coxibes se associam à menor gastrotoxicidade e aumento discreto de risco cardiovascular absoluto. A sequência decrescente de AINE não seletivos relativa ao potencial de risco cardiovascular é: diclofenaco, ibuprofeno (ver observação no texto), naproxeno.
- É preciso estar atento para interações medicamentosas entre AINE e desses com outros fármacos, especialmente alguns anti-hipertensivos, diuréticos retentores de potássio e antidepressivos (ISRS).

REFERÊNCIAS

1. WANNMACHER, W.; PASSOS, L. F. S. Anti-inflamatórios não esteroides. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010 p. 408-421.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2010**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2010. 250 p.
3. _____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003.
4. WALKER-BONE, K.; FARROW, S. Rheumatoid arthritis. **BMJ Clinical Evidence**, 2010. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>>
5. SCOTT, D.; KOWALCZYK, A. Osteoarthritis of the knee. In: **Bmj Clinical Evidence**, 2010. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>>
6. UNDERWOOD, M. Gout. In: **BMJ Clinical Evidence**, 2010. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>>
7. LANDS, L. C.; STANOJEVIC, S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, [S. l.], n. 9, 2010. Art. No. CD001505.
8. TOPOL, E. J. Arthritis Medicines and Cardiovascular Events: House of Coxibs. **JAMA**, [S. l.], v. 292, n. 24, p. 22-29, 2004.

9. OHLSSON, A.; WALIA, R.; SHAH, S. S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **The Cochrane Library**, [S. l.], n. 9, 2010. Art. No. CD003481.
10. VAITHIANATHAN, R. et al. Iatrogenic effects of COX-2 inhibitors in the US population: findings from the Medical Expenditure Panel Survey. **Drug Saf.**, [S. l.], v. 32, p. 335-343, 2009.
11. LEMANSKE JR., R. F.; BUSSE, W. W. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. **J. Allergy Clin. Immunol.**, [S. l.], v. 125, p. 95-102, 2010.
12. SHAKER, M. et al. An economic analysis of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. **J. Allergy Clin. Immunol.**, [S. l.], v. 121, n. 1, p. 81-87, 2008.
13. GOTZSCHE, P. C. NSAIDs. In: **BMJ Clinical Evidence**, 2010. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>>
14. MASSEY, T. et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. **Cochrane Database Syst. Rev.**, [S. l.], v. 6, jun. 2010. CD007402.
15. SUNG, J. J.; KUIPERS, E. J.; EL-SERAG, H. B. Systematic review: update on the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, [S. l.], v. 29, n. 9, p. 938-946, 2009.
16. COMMITTEE OF SAFETY OF MEDICINES. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastrointestinal (GI) safety. **Current Problems in Pharmacovigilance**, [S. l.], v. 28, p. 5, 2002.
17. MASSÓ GONZÁLEZ, E. L. et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. **Arthritis Rheum**, [S. l.], v. 62, n. 6, p. 1592-1601, 2010.
18. FELDMAN, M. NSAIDs (including aspirin): treatment and secondary prevention of gastroduodenal toxicity. **Up To Date**. [S. l.], 2009. Disponível em: <<http://www.uptodateonline.com>>.
19. ROSTOM, A. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **The Cochrane Library**, [S. l.], n. 9, 2010. Art. No. CD002296.
20. WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. **Uso racional de medicamentos: temas relacionados**, Brasília, v. 2, n. 1, 2004. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_IBP_1204.pdf>
21. SPIEGEL, B. M.; CHIOU, C. F.; OFMAN, J. J. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. **Arthritis Rheum**, [S. l.], v. 53, n. 2, p. 185-197, 2005.
22. LATIMER, N. et al. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. **BMJ**, London, v. 3369, p.2538, 2009.
23. BROWN, T. J. et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. **Health Technology Assessment**, [S. l.], v. 10, n. 38, p. 1-102, 2006.
24. FOSBØL, E. L. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. **Expert Opin. Drug Saf.**, [S. l.], v. 9, n. 6, p. 893-903, 2010.
25. KEARNEY, P. M. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs

- increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. **BMJ**, London, v. 332, n. 7553, p. 1302-1308, 2006.
26. BUENO, H. et al. Spanish Case-Control Study to Assess NSAID-Associated ACS Risk Investigators. Use of non-steroidal antiinflammatory drugs and type-specific risk of acute coronary syndrome. **Am. J. Cardiol.**, [S. l.], v. 105, n. 8, p. 1102-1106, 2010.
27. FOSBØL, E. L. et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. **Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes**, [S. l.], v. 3, n. 4, p. 395-405, 2010.
28. BATLOUNI, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. **Arq. Bras. Cardiol.**, [S. l.], v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.
29. MORRISON, A. et al. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. **Current Medical Research e Opinion**, [S. l.], v. 23, n. 10, p. 2395-2404, 2007.
30. CHAN, C. C. et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. **J. Hypertens**, v. 27, n. 12, p. 2332-2341, 2009.
31. HUERTA, C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. **Heart**, [S. l.], v. 92, n. 11, p. 1610-1615, 2006.
32. SCOTT, P. A.; KINGSLEY, G. H.; SCOTT, D. L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. **Eur. J. Heart Fail**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 1102-1107, 2008.
33. HUERTA, C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. **Am. J. Kidney Dis.**, [S. l.], v. 45, p. 531-539, 2005.
34. MHRA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: reminder on renal failure and impairment. **Drug Safety Update**, [S. l.], v. 2, n. 10, p. 4, 2009.
35. HOUSE, A. A.; OLIVEIRA, S. S.; RONCO, C. Anti-inflammatory drugs and the kidney. **Int. J. Artif. Organs**, [S. l.], v. 30, n. 12, p. 1042-1046, 2007.
36. SCHAEFER, C.; PETERS, P.; MILLER, R. K. (Eds.). **Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment**. 2. ed. Oxford: Academic Press, 2007.
37. LI, D. K.; LIU, L.; ODOULI, R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. **BMJ**, London, v. 327, n. 7411, p. 368-372, 2003.
38. OFORI, B. et al. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. **Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.**, [S. l.], v. 77, n. 4, p. 268-279, 2006.
39. NAKHAI-POUR, H. R.; BERARD, A. Major malformations after first-trimester exposure to aspirin and NSAIDs. **Expert. Rev. Clin. Pharmacol.**, [S. l.], v. 1, n. 5, p. 605-616, 2008.
40. KOREN, G. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. **Ann. Pharmacother.**, [S. l.], v. 40, n. 5, p. 824-829, 2006.
41. OHLSSON, A.; WALIA, R.; SHAH, S. S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, [S. l.], n.9., 2010. Art. No. CD003481.

42. DE VRIES, F.; SETAKIS, E.; VAN STAA, T. P. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 429-438, 2010.

43. CARDIOVASCULAR and gastrointestinal safety of NSAIDs. **MeReC Extra**, [S. l.], n. 30, p. 1-6, nov. 2007.

44. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE.

Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults. NICE clinical guideline 59, [S. l.], feb. 2008.

45. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research. New information for healthcare professionals. **Concomitant use of ibuprofen and aspirin**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>>

46. PAVLIČEVIĆ, I. et al. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. **Can. J. Clin. Pharmacol.**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 372-382, 2008.

47. ROUGHEAD, E. E. et al. NSAID use in individuals at risk of renal adverse events: an observational study to investigate trends in Australian veterans. **Drug Saf.**, [S. l.], v. 31, n. 11, p. 997-1003, 2008.

48. BAXTER, K. (Ed.). **Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management**. 7. ed. London: Pharmaceutical Press, 2006.

49. ACE inhibitor, diuretic and NSAID: a dangerous combination. **Australian Adverse Drug Reactions Bulletin**, [S. l.], v. 22, p. 14-16, 2003.

50. LOKE, Y. K.; TRIVEDI, A. N.; SINGH, S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Alimentary Pharmacology e Therapeutics**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 31-40, 2008.

©2010 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total dessa obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. As responsabilidades pelos direitos autorais de texto e imagem dessa obra são da área técnica.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica
Endereço completo para contato:
Esplanada dos Ministérios, bloco G, 8º andar, sala 834. CEP: 70058-900. Brasília – DF.
Tels.: (61) 3315-3362
Fax: (61) 3315-2307
E-mails: horus.daf@saude.gov.br
Home page: www.saude.gov.br/horus

Responsável pela Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias OPAS:

Christophe Rérat

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

José Miguel do Nascimento Junior

Coordenação da publicação: Karen Sarmento Costa – CGAFB/DAF/SCTIE/MS

Elaboração: Rafael Mota Pinheiro e Lenita Wannmacher

Projeto gráfico: Amilton Barreto Souza

Apoio financeiro: MS – OPAS/OMS.

Uso Racional de Medicamentos: Temas

Selecionados: é uma publicação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil

Editora MS

Coordenação de Gestão Editorial
SIA, trecho 4, lotes 540/610.
CEP: 71200-040. Brasília – DF.
Tels.: (61) 3233-1774 / 2020
Fax: (61) 3233-9558

E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>

Equipe editorial:

Normalização: Amanda Soares Moreira
Revisão: Khamila Christine Pereira Silva
Mara Pamplona



Como estratégia de ampliação do conhecimento dos profissionais de saúde, a edição desse tema está disponível no módulo de Uso Racional de Medicamentos (URM) do HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, e tem como finalidade contribuir com a promoção do uso racional de medicamentos por meio de informações sobre o uso de medicamentos na atenção primária, vinculadas ao processo de prescrição, dispensação, administração e monitoramento que poderão ser acessadas pela equipe de saúde. Essas informações permitirão aos profissionais de saúde que lidam com medicamentos a adoção de conhecimentos sólidos e independentes e, por isso, confiáveis. Tais informações também poderão ser acessadas pelo usuário do medicamento por meio dos endereços eletrônicos – www.saude.gov.br/horus e www.opas.org.br/medicamentos, visando orientá-lo sobre uso, efeitos terapêuticos, riscos, cuidados e precauções em situações clínicas específicas.