ROF 117 Out/Dez 2015

Ficha técnica do cim

CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA

Aconselhamento para uso seguro

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) actuam por inibição das enzimas ciclo-oxigenase 1 e 2, envolvidas na síntese de prostaglandinas, resultando em efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos. Existem 2 grandes grupos de AINE: os não selectivos, que inibem tanto a COX-1 como a COX-2, e os inibidores selectivos da COX-2.[1,2] Os AINE classificados como não sujeitos a receita médica (AINE-nsrm) – ibuprofeno, naproxeno e diclofenac, pertencem ao primeiro grupo, pelo que somente estes irão ser abordados.

Os AINE-nsrm são eficazes para o alívio a curto prazo da dor associada a situações como cefaleias, dismenorreia, dores de dentes, resfriado, ou problemas músculo-esqueléticos[3,4] e da febre.[5] Ao avaliar o perfil de segurança dos AINE, é importante distinguir entre o uso por prescrição ou não sujeito a receita médica (NSRM), dado que muitas reacções adversas se relacionam com a dose[1,4] e duração do uso.[1] Quando bem utilizados, os AINE-nsrm constituem tratamentos relativamente seguros, eficazes e económicos.[5] Contudo, alguns doentes podem utilizá-los em doses superiores às recomendadas,[4-6] não se aperceber que estes fármacos estão também presentes noutros medicamentos[5] e desconhecer os potenciais riscos e interacções associados ao seu uso.[5,6] Além disso, o seu uso é significativo nos idosos,[6] sendo o risco absoluto de efeitos adversos substancialmente maior neste grupo etário.[1,2]

EFEITOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS

Os efeitos adversos mais frequentes dos AINE envolvem o tracto gastrointestinal (GI) e incluem dispepsia, azia, náuseas, anorexia e dor epigástrica; mais raros, mas sérios, são a ulceração GI, perfuração e hemorragias.[3] Estão relacionados com a dose e duração do tratamento.[3,4,7]

Entre os factores associados a um maior risco incluem-se a idade avançada,[1-5,7,8] historial de eventos GI, como úlcera ou hemorragia, toma concomitante de fármacos que aumentem os efeitos adversos GI – anticoagulantes, ácido acetilsalícilico (AAS),[1,2,3,7] antiagregantes plaquetares,[2,7] inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou corticosteróides,[1,2] consumo de álcool[1,2,3,8] e tabagismo.[1,2]

Alguns estudos associam o uso de AINE-nsrm a um risco aumentado de efeitos adversos GI; contudo, não foi tida em conta a dose efectivamente utilizada.[9] Outros não encontraram aumento significativo no risco de toxicidade GI grave com o uso de AINE-nsrm nas doses recomendadas e em tratamentos de curta duração, mas sim para o seu uso em doses comparáveis às de prescrição, ou por períodos longos. Quanto ao risco comparativo entre AINE-nsrm existem dados contraditórios, com alguns autores a não encontrarem diferenças,[10] e outros a atribuírem um perfil mais favorável ao ibuprofeno, comparativamente ao naproxeno e ao diclofenac.[4]

O uso ocasional e de curta duração de ibuprofeno, em doses NSRM - até 1200 mg/dia, apresenta um baixo risco.[4,8,11] Em doentes com idade superior a 65 anos, antecedentes de hemorragia, perfuração ou úlcera GI, que utilizem outros AINE, anticoagulantes orais ou corticosteróides, ou que tenham doenças cardiovasculares (DCV), insuficiência hepática, renal[3,12] ou diabetes,[12] a relação benefício/risco do uso de AINE deve ser efectuada pelo médico, devido ao risco de problemas GI graves.[3,12]

EFEITOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES

Os AINE estão associados a aumento no risco de enfarte,[1-3] agravamento da insuficiência cardíaca,[1-3,6,13] AVC,[2,3] tromboembolismo[2,4] e aumento da pressão arterial (PA),[3,5,6,13] especialmente em doentes hipertensos.[1,2,5] O risco parece dependente da dose[1,3,11,13] e da duração do tratamento.[2,3,11,13]

Os doentes em maior risco de efeitos cardiovasculares incluem os utilizadores de longa duração,[2,13] doentes com DCV prévia,[2,6,7,13] com diabetes,[7] uso concomitante de anti-hipertensores ou diuréticos,[2] e os idosos.[2,6]

Permanecem algumas incertezas acerca do grau de risco com fármacos individuais e doses.[1] Existem poucos dados acerca do risco cardiovascular dos AINE em doses NSRM, mas este parece diminuto, especialmente em doentes mais novos e com poucos factores de risco cardiovascular.[4] O diclofenac parece estar associado ao maior risco de enfarte[1,7,11,13] e o naproxeno parece ser o AINE mais seguro.[1,3,7,13] Existe alguma evidência de que o risco associado ao ibuprofeno não seja significativo em doses baixas,[4,8,11,13] mas sim em doses mais elevadas.[1,3,8,11,13] O naproxeno e o ibuprofeno em doses até 1200 mg/dia são os AINE com o perfil cardiovascular mais favorável.[8,11,13]

Os AINE causam elevação da PA[1,2,5,13] dependente da dose,[1] especialmente nos doentes hipertensos[1,2,5] e idosos.[2] Nos hipertensos pode ocorrer deterioração do controlo tensional e surgir edema periférico.[11] Alguns estudos não encontraram efeito significativo do ibuprofeno e do naproxeno em doses NSRM.[4]

Alguns especialistas recomendam que os AINE sejam evitados por indivíduos com DCV ou em elevado risco – p. ex., com hiperlipidémia, hipertensão, ou diabetes.[3,7] Se os AINE forem necessários, deve ser encorajada a monitorização regular da PA, do peso, dispneia, edema ou de outros sintomas de deterioração.[2] Nos indivíduos com risco cardiovascular baixo ou moderado deverá ser utilizado o naproxeno,[1,3] pelo período mais curto e na menor dose eficaz.[3]

EFEITOS ADVERSOS RENAIS

Os AINE podem alterar a função renal,[3,4,6] diminuindo a perfusão renal e a taxa de filtração glomerular, em resultado da inibição da síntese renal de prostaglandinas.[3,4] Os efeitos adversos sérios são raros,[4] especialmente quando causados por AINE-nsrm.[2,4] Entre as situações que predispõem à nefrotoxicidade induzida pelos AINE incluem-se disfunção renal[2-4,7] ou hepática grave pré-existente,[2,4,7] idade avançada, diabetes,[2-4,7] hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva,[2-4] DCV aterosclerótica, uso de diuréticos[3,7] e depleção da volémia.[2,7]

É fundamental que, previamente ao aconselhamento, o farmacêutico identifique os indivíduos em risco elevado.[2] Em doentes maiores de 65 anos, com depleção da volémia, hipertensão arterial,[12] insuficiência cardíaca, diabetes ou doença renal[2,3,12] existe um maior risco de desenvolvimento de toxicidade renal, pelo que a avaliação benefício/risco dos AINE nestes doentes deve ser efectuada pelo médico.[3,12]

EFEITOS ADVERSOS RESPIRATÓRIOS

Os indivíduos com asma induzida pelo AAS devem evitar todos os AINE-nsrm. Em doentes asmáticos, que não tomaram previamente AAS ou AINE, deve ser recomendado o paracetamol.[2] Se for necessário um efeito anti-inflamatório, estes doentes devem consultar o médico, para assegurar uma monitorização apropriada.[2,7]

EFEITOS NA FERTILIDADE, GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

Tem sido levantada a hipótese de que os AINE possam reduzir a fertilidade[4] e aumentar o risco de aborto quando utilizados no 1.º trimestre da gravidez,[1,2,4] existindo dados contraditórios. Apesar de ser necessária maior investigação,[2] pode ser prudente aconselhar as mulheres que pretendem conceber num futuro imediato a evitar, se razoável, o uso de AINE-nsrm.[2,4]

Não existe evidência de que os AINE sejam teratogénicos;[3] contudo, o seu uso está contra-indicado durante o 3.º trimestre,[3,4] uma vez podem causar atraso no parto,[1,3] parto prolongado, maior hemorragia pós-parto[3] e conduzir ao encerramento prematuro do canal arterial.[1-3]

O ibuprofeno e o naproxeno são considerados compatíveis com a amamentação.[3]

INTERACÇÕES

Os relatos de interacções ocorrem principalmente em estudos com AINE em doses sujeitas a receita médica.[4] Contudo, dada a elevada utilização e o facto de muitos dos doentes tomarem doses superiores às aconselhadas em automedicação, o potencial para interacções adversas associadas aos AINE-nsrm é considerável.[14]

Anti-hipertensores. Como já foi referido, os AINE causam elevação da PA,[1,2,4,5] que pode ser ainda maior em doentes que tomem anti-hipertensores como IECA, ARA,[1,2,4,14] bloqueadores beta-adrenérgicos ou diuréticos,[1,2,12,14] cujo mecanismo anti-hipertensor parece depender das prostaglandinas renais.[1,4,5,14] Geralmente, este efeito é observado somente em terapêuticas superiores a 5 dias.[14] O aumento da PA pode ser menor em doentes a tomar antagonistas dos canais do cálcio,[1,2,4,11] mas os dados não são conclusivos.[1,2] Os doentes sob terapêutica anti-hipertensora devem monitorizar a sua PA com maior cuidado ao iniciarem a toma de AINE.[14]

Em doentes a tomar IECA, ARA[1,2,4,15] ou diuréticos,[15] os AINE podem causar deterioração da função renal.[1,2,4] Os AINE podem inibir as acções dos diuréticos, agravando a volémia em doentes susceptíveis,[2,4] como os que sofrem de insuficiência cardíaca.[2]

Antitrombóticos. A toma do AAS com a maioria dos AINE pode causar uma competição para a ligação ao receptor plaquetar da COX-1,[4,5,11] impedindo a união irreversível do AAS,[11] com diminuição do efeito antiagregante.[1,4,5,11] Este efeito pode limitar a utilidade preventiva do AAS em doentes que tomam AINE.[2,5] Existem estudos que mostram que o ibuprofeno interfere com o efeito antiplaquetar do AAS nas dosagens NSRM (1200 mg/dia);[2,5] existem outros, contudo, que apontam para a manutenção do efeito antiplaquetar do AAS em doentes que iniciam a toma desta dosagem.[14] O diclofenac não parece afectar o efeito antiplaquetar do AAS[1,5] e os dados acerca do naproxeno são inconclusivos, sendo vulgarmente sugerido como alternativa ao ibuprofeno.[5] O uso concomitante de AAS com AINE pode, adicionalmente, aumentar o risco de efeitos adversos GI sérios.[2,5,7,14]

O uso concomitante de anticoagulantes e AINE aumenta o risco de hemorragia, especialmente GI,[2,4,5,7,12,14] o que desaconselha o uso de AINE-nsrm por doentes a tomar anticoagulantes.[4,5]

Antidepressores e lítio. Os ISRS podem estar associados a um aumento no risco de hemorragia GI, que pode ser agravado pela co-administração de AINE.[2,4,5,14] Não é claro que seja necessário evitar o uso ocasional de AINE-nsrm com os ISRS.[4] O uso concomitante com AINE pode aumentar os efeitos adversos e o risco de toxicidade do lítio, por aumento da sua concentração sérica.[2,4,5,12,14] Não existe actualmente evidência de que este efeito ocorra nas doses e duração de uso dos AINE-nsrm. Deve haver precaução em idosos ou em doentes com alterações da função renal, que podem necessitar de ajustes na dose.[4]

Metotrexato. Os AINE podem interferir com a excreção do metotrexato, aumentando o potencial de toxicidade por elevação das suas concentrações séricas,[2,4,5,12,14] especialmente quando o metotrexato é utilizado em doses elevadas.[2,4,14] Os doentes tratados com estas doses devem evitar os AINE,[4,5] mesmo NSRM,[4] e deve existir precaução em doentes tratados com doses baixas.[4,14]

Corticosteróides. O uso concomitante de corticosteróides orais e AINE pode aumentar o risco de toxicidade GI séria;[2,4,5] não existem, contudo, estudos específicos que confirmem este aumento de risco com AINE-nsrm.[4] De qualquer modo, parece prudente desaconselhar o uso concomitante.[4,5]

Álcool. A ingestão de álcool é um factor de risco independente para hemorragias GI.[4] Os doentes que ingiram 3 ou mais bebidas alcoólicas por dia devem ser alertados acerca do maior risco de efeitos adversos GI e evitar a automedicação com AINE.[3,14] O uso concomitante de álcool e tabaco pode também aumentar os efeitos GI dos AINE.[2]

CONCLUSÃO

Os AINE-nsrm não são medicamentos isentos de riscos.[2] Os profissionais de saúde têm um papel essencial na educação dos doentes, no sentido de tomarem a menor dose eficaz pelo período mais curto.[4] Devido ao uso generalizado e ao desconhecimento dos riscos, os farmacêuticos devem assumir a avaliação dos doentes quanto à adequabilidade do uso, aconselhando-os quanto ao uso correcto, efeitos adversos e interacções. Os farmacêuticos devem desaconselhar o uso de AINE-nsrm nos doentes em alto risco de complicações.[15]

O doente deve ser informado acerca do período de uso e da posologia adequada, de acordo com a idade ou peso.[2] O uso de AINE-nsrm para tratamento da dor ou inflamação não deve prolongar-se por um período superior a 10 dias; para o alívio da febre, o uso deve limitar-se a 3 dias.[2,3]

Ana Paula Mendes
Farmacêutica

Referências bibliográficas

1. Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). BMJ. 2013; 346: 3195.
2. Smith J. Pharmacist Consultation for Self-Care With NSAIDs. US Pharm. 2009 [acedido a 07-12-2015]; 34(4)(OTC Trends Suppl): 3-7. Disponível em: http://www.uspharmacist.com/content/s/64/c/13028/
3. Krinsky DL. *et al.* eds. Handbook of Nonprescription Drugs, 17th ed. Washington, American Pharmacists Association, 2012.
4. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. Ther Clin Risk Manag. 2015; 11: 1061-75. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4508078/pdf/tcrm-11-1061.pdf
5. Fendrick AM, Pan DE, Johnson GE. OTC analgesics and drug interactions: clinical implications. Osteopath Med Prim Care. 2008; 2: 2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2257951/pdf/1750-4732-2-2.pdf
6. Naïm R, Escher M. Antalgiques en automédication: quels sont les risques? Rev Med Suisse. 2010; 6: 1338-41.
7. Loza E. AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. Inf Ter SNS. 2011; 35(3): 88-95.
8. Caelles Franch N, Silva Castro MM. Efectividad, seguridad y uso de ibuprofeno no sujeto a prescripción médica. Farmacéuticos Comunitarios. 2013 [acedido a 07-12-2015]; 5(4): 152-162. Disponível em: http://www.farmaceuticoscomunitarios.org/system/files/journals/576/articles/5-4-152-162.pdf
9. Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, Oderda GM. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2006; 20(3): 7-14.
10. Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L. *et al.* Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology. 2005; 129: 1865-74.
11. Selección de AINE: Entre el riesgo cardiovascular y el gastrointestinal. INFAC. 2008; 16(4): 17-22.
12. Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores. Fundación Abbott, 2008 [acedido a 07-12-2015]. Disponível em: http://www.fundacionabbott.es/documentos/publicaciones/Gu%C3%ADa%20de%20Protocolos.pdf
13. AINS et troubles cardiovasculaires graves: surtout les coxibs et le diclofénac. Rev Prescrire. 2015; 35(384): 748-50.
14. Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. Clin Ther. 2007; 29[Theme issue]: 2477-97.
15. Pai AB. Keeping kidneys safe: The pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. J Am Pharm Assoc. 2015; 55(1): e15-e25.