
Anti-inflamatórios não esteroides

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) têm acções anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas em doses terapêuticas. Têm sido usados no tratamento de doenças do tecido conjuntivo, reumáticas e autoimunes, na febre, na inflamação, na dismenorreia, nas cólicas renais, na dor crónica oncológica e em muitos outros tipos de dor [1].

A ciclo-oxigenase (COX) foi identificada como o alvo terapêutico dos AINE por Vane em 1971, mostrando que os AINE bloqueiam a síntese de prostaglandinas (PG) [2]. Todos os AINE inibem a COX que converte o ácido araquidónico em PG. A PG H₂ é convertida em cinco PG, incluindo o tromboxano (TX) A₂ (que estimula a agregação plaquetária) e a prostaciclina (um vasodilatador que inibe a agregação plaquetária) no endotélio [2]. As PG têm várias funções. Actuam no centro termorregulador no hipotálamo, produzindo febre, e estão envolvidas na regulação dos mediadores inflamatórios. Destas acções resultam os seus efeitos antipiréticos, anti-inflamatórios e analgésicos. As PG também têm um papel importante na manutenção da integridade da mucosa gastrintestinal, no fluxo sanguíneo renal e o tromboxano na agregação plaquetária. Ao inibirem a síntese das PG, os AINE são responsáveis por muitos dos efeitos adversos com o seu uso terapêutico a nível gastrintestinal, renal e na hemóstase.

No início dos anos 90 do século XX foram identificadas duas isoenzimas da COX: a COX-1 e a COX-2. A COX-1 está presente constitutivamente na maioria dos tecidos, enquanto a COX-2 é induzida por mediadores inflamatórios em resposta a traumatismo ou a inflamação, mas está também presente em níveis detectáveis nos rins adultos normais, contribuindo para a fisiologia renal [3], na função reprodutiva, na reabsorção óssea e na neurotransmissão [2]. Os AINE desenvolvidos mais recentemente actuam mais especificamente na COX-2, designados em conjunto como coxibes, com a intenção de manter os efeitos clínicos benéficos, reduzindo os

efeitos tóxicos resultantes da inibição da COX-1. No entanto, verificou-se que o uso terapêutico dos AINE selectivos para a COX-2 se associaram a um risco acrescido de doença cardiovascular, razão pela qual alguns deles foram retirados do mercado [4].

Quadro 1. Classificação dos AINE com base na estrutura química

Salicilados - ácido acetilsalicílico, diflunisal, sulfasalazina

Ácidos heteroarilacéticos - diclofenac, cetrolac, tolmetina.

Ácidos arilpropiónicos – Ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno

Ácidos indol e indeno acéticos – indometacina, etolodac, sulindac

Ácidos antranílicos (Fenamatos) - ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico.

Ácidos enólicos (oxicans) - piroxicam, tenoxicam.

Pirazolidinedionas - fenilbutazona.

Alcanonas - nabumetona.

Diaril-heterocíclós (inibidores selectivos COX-2) – celecoxib, parecoxib, rofecoxib, etc.

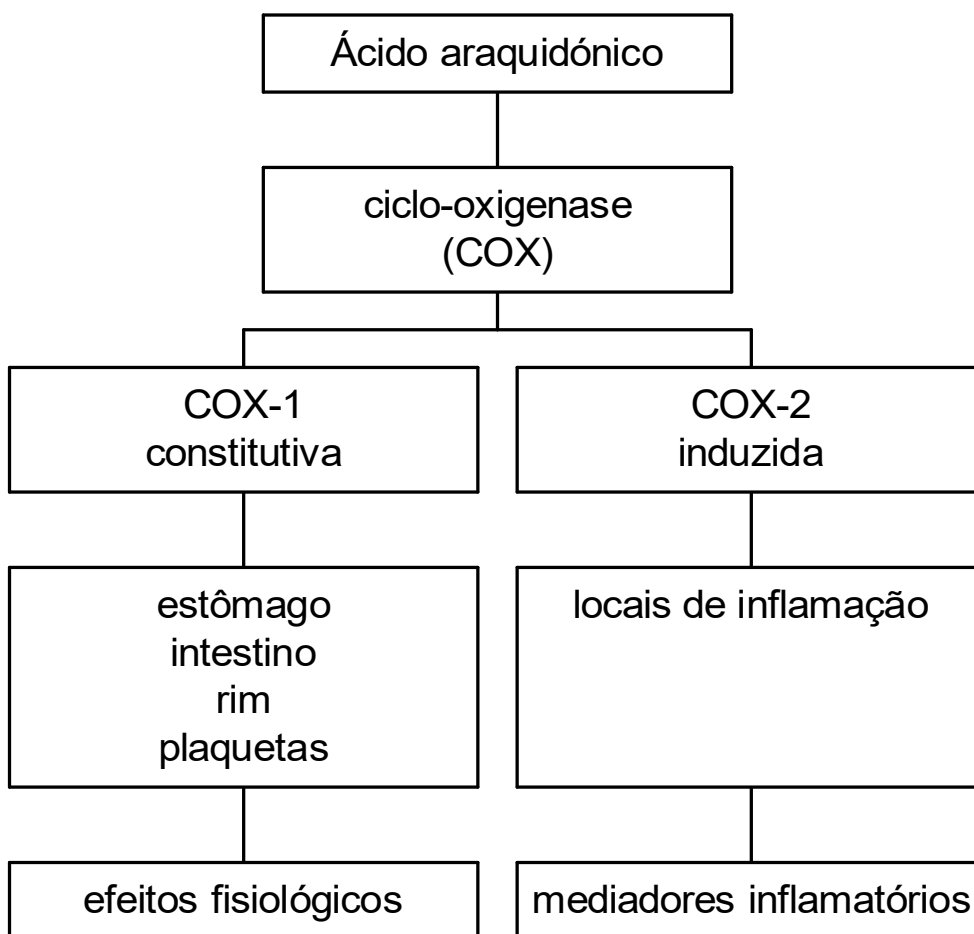
Mecanismo de acção

As enzimas COX-1 e COX-2 catalisam a conversão do ácido araquidónico na PGG₂ que é um intermediário instável que é rapidamente convertido em PGH₂ e que, por sua vez, é metabolizada em diferentes PG estruturalmente relacionadas, como PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂ e TX A₂ [4].

A COX-2 é induzível por citocinas inflamatórias, factores de crescimento e promotores tumorais em vários tipos de células. A supra-regulação da expressão da COX-2 ocorre em 40 a 50% dos adenomas colo-rectais humanos e em 80 a 90% dos carcinomas e resulta no aumento da produção de PG. A COX-2 tem um papel importante na iniciação, promoção e progressão tumoral aumentando a produção de: espécies reactivas de oxigénio; PGE₂ e outras PG que promovem a proliferação celular; factor de crescimento endotelial vascular e factor de crescimento derivado das plaquetas; e metaloproteinases de matriz. A COX-2 também controla a

expressão de proteínas pró e anti-apoptóticas e restringe a proliferação de células imunológicas com actividade antineoplásica [2]. Dos AINE só o ácido acetilsalicílico inibe permanentemente a actividade da COX-1 e da COX-2. Em doses terapêuticas anti-plaquetárias (70 a 100 mg por dia), o ácido acetilsalicílico é cerca de 100 vezes mais potente a inibir a COX-1 plaquetária do que a COX-2 dos monócitos.

Figura 1. Ciclo-oxigenase 1 e 2



A actividade analgésica e anti-inflamatória dos AINE deve-se à inibição da síntese das PG catalizada pela COX-2. Esta está massivamente supra-regulada nos estados inflamatórios. Os AINE têm também actividade analgésica independente do efeito anti-inflamatório, sendo eficazes em muitos tipos de dor ligeira a moderada. Existe um efeito de tecto para a analgesia, isto é, uma dose para além da qual não se obtém maior diminuição da dor. O ácido acetilsalicílico e os AINE não selectivos inibem a COX-1 e a COX-2 (Quadro 2). AS PG protegem a mucosa gástrica

da ulceração e participam na agregação plaquetária via TXA_2 . A inibição da COX-1 está fortemente implicada na ulceração gástrica e nas hemorragias induzida pelos AINE não selectivos.

A inibição da COX-1 nas plaquetas leva à síntese do TXA_2 , o que inibe eficazmente a agregação plaquetária [2]. Doses baixas de ácido acetilsalicílico inibem irreversivelmente a agregação plaquetária por este mecanismo, pelo que é usada profilacticamente contra as doenças cardiovasculares trombóticas. Em doses terapêuticas os inibidores selectivos da COX-2 têm pouco efeito na COX-1 e, por isso, não inibem a agregação das plaquetas.

Quadro 2. Classificação dos AINE quanto aos efeitos nas COX-1 e COX-2

Inibidores fortes das COX-1 e COX-2	Ácido acetilsalicílico, diclofenac, ibuprofeno, cetoprofeno, indometacina, ácido mefenâmico, naproxeno, piroxicam, tolmetina
Inibidores fracos das COX-1 e COX-2	Diflunisal, sulfasalazina
Inibidores da COX-2 altamente selectivos	Celecoxib, parecoxib, rofecoxib
Inibidores da COX-2 preferencialmente selectivos	Meloxicam, nabumetona, nimesulida

Farmacocinética

Os AINE são rapidamente absorvidos após ingestão oral, com picos de concentração ocorrendo dentro de 2 horas da ingestão de uma forma de libertação normal. As formas de libertação modificada atingem o pico dentro de 2 a 5 horas da ingestão [4].

O AINE são ligeiramente ácidos relativamente lipossolúveis e ligam-se extensamente às proteínas (>90%) e têm um baixo volume de distribuição. São metabolizados no fígado principalmente por oxidação e conjugação, com eliminação renal de menos de 10 a 20% do AINE inalterado [4]. A semivida varia entre os fármacos de cerca de 2 horas para o ibuprofeno, diclofenac e ácido mefenâmico, 4 horas para a indometacina e até 15 horas para o naproxeno.

Efeitos indesejáveis/adversos

Os efeitos adversos dos AINE, como os de qualquer outro fármaco, podem dividir-se em directos e idiosincráticos. Os efeitos directos são causados pela toxicidade intrínseca dos fármacos. O efeito é comum, previsível e dependente da dose. A toxicidade idiosincrática não resulta da toxicidade intrínseca do fármaco e é rara, imprevisível e não dependente da dose.

Gastrintestinais

A toxicidade gastrintestinal dos AINE difere entre as várias classes, como já foi referido. Os AINE não selectivos são mais tóxicos do que os inibidores selectivos da COX-2.

Cerca de 30 a 50% das pessoas que usam AINE têm lesões endoscópicas, principalmente localizadas no antro gástrico, como hemorragias subepiteliais, erosões e ulcerações, muitas vezes sem manifestações clínicas. Em geral, essas lesões não têm significado clínico e tendem a reduzir-se ou mesmo desaparecer com o uso crónico, provavelmente por adaptação da mucosa à agressão [5]. Porém, cerca de 40% têm sintomas gastrintestinais superiores, sobretudo refluxo gastroesofágico e sintomas dispépticos. Esses sintomas não são predictivos da presença de dano da mucosa: cerca de 50% dos doentes com sintomas não têm lesões da mucosa, mas mais de 50% dos doentes com complicações graves não têm sintomas prévios [5]. Cerca de 1 a 2% dos indivíduos que usam AINE têm complicações graves, como hemorragias, perfuração ou obstrução. O risco relativo de desenvolvimento de uma úlcera péptica complicada ou não complicada é cerca de 4 a 5 vezes maior em quem usa um AINE, em comparação com quem não usa. O risco parece ser maior no primeiro mês de tratamento, mas permanece elevado enquanto se tomam e até 2 meses após a interrupção do tratamento [5].

Os principais factores de risco para as complicações induzidas gastrintestinal estão indicados no quadro 3. Alguns desses factores de risco são modificáveis, como os fármacos que aumentam esse risco.

Quadro 3. Factores de risco para complicações gastrintestinais causadas pelos AINE [5]

Idade \geq 65 anos (em especial $>$ 70 anos)

História de úlcera péptica

Uso de dois ou mais AINE simultaneamente

Uso simultâneo de:

Agentes antiplaquetários

Anticoagulantes

Corticosteróides

Inibidores selectivos da recaptção da serotonina [6]

Doença grave

Infecção por *Helicobacter pylori* [7]

Uso de diferentes AINE com risco relativo (RR) de complicações gastrintestinal diferente [8]:

RR $<$ 2 – ibuprofeno, celecoxib

RR 2 a 4 – meloxicam, nimesulido, sulindac, diclofenac e cetoprofeno

RR 4 a 5 – tenoxicam, naproxeno, diflunisal e indometacina

RR $>$ 5 – piroxicam e cetorolac

Como já foi dito os AINE inibidores selectivos da COX-2 provocam menos complicações gastrintestinais, mas muitos doentes, sobretudo idosos, usam doses baixas de ácido acetilsalicílico, o que aumenta o risco dessas complicações, mas ainda assim menos do que com os AINE não selectivos [5]. Os inibidores selectivos da COX-2 reduzem significativamente o risco de perfuração, obstrução ou hemorragia em comparação com os AINE não selectivos associados aos inibidores da bomba de prótons, mas este benefício só se verificou nos indivíduos de alto risco e nos que os usam a longo prazo.

Os AINE não selectivos podem induzir lesões da mucosa gastrintestinal pelo efeito erosivo tópico combinado com o efeito sistémico caracterizado pela depleção de PG sintetizadas pela COX-1. As PG estimulam a síntese e secreção de muco e bicarbonato, aumentam o fluxo sanguíneo e promovem a proliferação epitelial. Ao remover esses efeitos benéficos, os AINE não selectivos criam um ambiente mais susceptível a erosões tópicas por factores endógenos e exógenos [9]. Se é mais importante o efeito erosivo tópicos dos AINE não selectivos ou a depleção sistémica de PG para o aparecimento de dano gastrintestinal é um assunto controverso.

Ao longo do tempo a incidência de hospitalizações por complicações gastrintestinais graves dos AINE tem vindo a diminuir, o que se pode dever a vários factores como o uso de doses mais

baixas de AINE, o uso dos inibidores da bomba de prótons, o uso de AINE menos tóxicos e à diminuição da prevalência de infecções por *H. pylori*. Mas se a incidência de toxicidade grave no tracto gastrintestinal superior tem diminuído, a toxicidade grave a nível do tracto gastrintestinal inferior, como hemorragias diverticulares colónicas e angiodisplasia e pequeno aumento de perfurações intestinais, parece estar a aumentar. Outras alterações ao nível do tracto intestinal inferior associadas aos AINE são o aumento da permeabilidade intestinal, inflamação, má absorção e ulceração da mucosa [5]. Estas complicações também são menores com os AINE selectivos para a COX-2.

Nos doentes com alto risco para complicações gastrintestinais (Quadro 3) em que se mantém uma forte indicação para usar um AINE deve-se proceder a gastroprotecção. As alternativas são: o uso simultâneo de um inibidor da bomba de prótons; o uso de uma PG sintética, o misoprostol; ou usar um inibidor selectivo da COX-2 [10].

O misoprostol na dose de 200 µg 4 vezes por dia é eficaz na prevenção de complicações gastrintestinais superiores e de hemorragias digestivas altas. Porém, a sua eficácia é limitada pelos efeitos indesejáveis, principalmente cólicas intestinais e diarreia, e por se administrar 4 vezes por dia. Os inibidores da bomba de prótons são igualmente eficazes, sem os efeitos indesejáveis associados ao misoprostol, pelo que têm sido preferidos na prevenção de complicações gastrintestinais dos AINE. Os inibidores selectivos da COX-2 causam, como foi dito atrás, menos toxicidade gastrintestinal.

Cardiovasculares

Vários estudos mostraram que os AINE, tanto os não selectivos como os coxibes, aumentam o risco de doença cardiovascular grave. Há várias explicações possíveis para o aumento desse risco. Uma delas é a do desequilíbrio, entre os vasodilatadores prostaciclina e PGE₂ e o vasoconstrictor TXA₂, criado no endotélio com o uso dos AINE, o que levaria a trombose [11]. A

inibição da COX-2 promove a retenção de sódio e água, exacerbando a insuficiência cardíaca e a hipertensão, e aumenta a remodelação ventricular adversa. Efectivamente, o uso dos AINE em doentes com insuficiência cardíaca crónica associa-se a um aumento significativo da morbilidade e da mortalidade cardiovascular. Acontece também que o efeito benéfico do ácido acetilsalicílico pode ser atenuado pela administração concomitante de outros AINE [11].

Vários estudos mostraram que o risco de doença coronária grave e doença cardiovascular grave ou morte não é igual com os diversos AINE. O risco mais baixo observa-se com o naproxeno que é comparável ao dos indivíduos que não usam AINE. Em comparação com o naproxeno o diclofenac associa-se a um risco maior, assim como o ibuprofeno e o celecoxib [12]. Um estudo dinamarquês recente confirmou que o diclofenac aumenta o risco de complicações cardiovasculares em comparação com o não uso, com o uso de paracetamol e de outros AINE tradicionais [193]. No entanto, num estudo, o celecoxib não se associou a um risco aumentado, pelo que, dado os resultados contraditórios, não é claro o real risco de eventos cardiovasculares deste coxib [11]. O risco é também dependente da dose. Pode concluir-se que o uso dos AINE associam-se a um grande risco de eventos cardiovasculares e que o mais seguro, neste aspecto, é o naproxeno.

Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) podem ser isquémicos ou hemorrágicos, sendo a maioria isquémicos. Como o mecanismo é diferente, poder-se-ia inferir que o risco diferiria com o subtipo de AINE. Poderiam causar hemorragia pelo seu efeito na agregação plaquetária e isquemia pela mediação da trombose [14]. No entanto, os estudos, em geral, não diferenciam os subtipos de AVC. No que diz respeito ao risco de AVC associado aos AINE há muitas dúvidas. Neste caso o naproxeno parece associar-se a um risco mais elevado, embora uma associação definitiva não possa ser estabelecida, mas com base nos seus efeitos hipertensivos conhecidos, é razoável esperar que a associação exista [15]. Estudos observacionais que estudaram especificamente o celecoxib não encontraram um risco aumentado de AVC em comparação com

os indivíduos que não usavam AINE. O risco parece aumentar com a dose e a duração do tratamento.

De tudo isto se conclui que os AINE devem ser evitados. No entanto, em doentes com doenças inflamatórias crónicas e factores de risco cardiovasculares, evitar estritamente os AINE pode não ser sempre justificado, desde que os doentes atribuam um alto valor ao controlo de sintomas e compreendam o risco associado ao seu uso [16], mas ainda assim devem ser usados na dose eficaz mais baixa e pelo menor tempo possível.

Renais

As PG regulam uma grande variedade de funções renais. Numa pessoa com parâmetros hemodinâmicos normais, as PG não têm um papel dominante na manutenção do fluxo sanguíneo renal nem na taxa de filtração glomerular [17]. Os coxibes foram desenvolvidos para produzir os efeitos benéficos dos AINE poupando os efeitos adversos mediados pela COX-1. No entanto, a identificação da COX-2 constitutiva no rim e o reconhecimento dos efeitos profundos das PG na homeostasia renal pode indicar que os inibidores COX-2 têm o mesmo potencial para efeitos adversos que os AINE não selectivos. Portanto, as mesmas precauções em doentes em risco de efeitos renais adversos se devem aplicar aos dois tipos de AINE.

Em indivíduos normotensos, nem a tensão arterial nem a função renal são afectadas significativamente pelos inibidores selectivos da COX-2 nem pelos AINE não selectivos. No entanto, ocorre descompensação renal em situações em que a hemodinâmica renal e sistémica depende das PG [17]. Em doentes idosos com alterações da função renal, os AINE selectivos para a COX-2 e os não selectivos podem causar redução da taxa de filtração glomerular e redução da excreção urinária de sódio. Em doentes idosos hipertensos, o tratamento com inibidores selectivos da COX-2 pode promover a formação de edema e elevação da tensão

arterial. Os indivíduos em risco de efeitos adversos renais dos AINE incluem os que têm disfunção hepática grave, insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica e depleção de sal [17].

A cirrose hepática com ascite é uma situação em que a função renal depende criticamente das PG. Se o declínio da função renal num doente com cirrose resultar do uso de AINE, a suspensão do tratamento é geralmente suficiente para melhorar a função renal [17]. Estudos sugerem que os inibidores selectivos da COX-2, como o celecoxib, podem ser mais seguros dos que os não selectivos. No entanto, há alguns dados que parecem contradizer esses estudos, por razões pouco claras. Não há dados da segurança do uso dos coxibes a longo prazo em doentes com cirrose.

Tanto os coxibes como os AINE não selectivos podem produzir alterações da função renal, retenção de sódio com hipertensão e edema periférico, hipercalemia e necrose papilar. Em casos raros, os AINE podem induzir doença glomerular, como nefropatia membranosa, clinicamente complicada com síndrome nefrótica.

As PG contribuem para a homeostasia da pressão arterial pelos seus efeitos no tónus vascular e no transporte de fluídos e electrólitos renais. Os AINE têm pouca ou nenhuma influência na pressão arterial em indivíduos normotensos, mas os AINE em geral e os coxibes podem aumentar a pressão arterial em hipertensos e/ou perturbar o controlo da tensão pelos fármacos anti-hipertensores [17]. No entanto, o celecoxib associou-se a menor incidência de hipertensão e edema, mesmo em doses supraterapêuticas (400 mg, 2vezes dia), do que o ibuprofeno ou o diclofenac. Também ocorreram menos reduções na função renal em indivíduos com insuficiência renal pré-renal em doentes que tomavam celecoxib em comparação com o ibuprofeno ou o diclofenac, podendo concluir-se que o celecoxib pode ser mais adequado do que outros AINE no tratamento da dor crónica em doentes com alterações da função renal [17].

Os AINE podem causar insuficiência renal aguda devida a nefrite intersticial como resultado de reacção alérgica, alguns dias após o início da terapêutica. A função renal geralmente melhora com a suspensão do fármaco, mas se não melhorar pode considerar-se a prednisolona, na dose de 1 mg/kg/dia. O uso dos AINE a longo prazo pode causar nefrite intersticial crónica com fibrose intersticial e disfunção renal crónica [17].

Os AINE podem, de forma dependente da dose, aumentar o risco de insuficiência renal aguda, particularmente nos idosos com comorbilidades e com o uso da combinação de AINE com inibidores da enzima de conversão da angiotensina/bloqueadores da angiotensina II e diuréticos. Se a ingestão regular de AINE é um factor de risco para doença renal terminal é um assunto controverso [17].

Hepáticos

A hepatotoxicidade associada aos AINE ocorre com uma frequência relativamente baixa, de modo que é mais frequentemente detectada em estudos após a comercialização ou muito mais tarde. A toxicidade pode ir de elevação assintomática e transitória das transaminases, hepatite com icterícia a insuficiência hepática fulminante e morte [18]. Os efeitos tóxicos podem ocorrer a nível hepatocelular (elevação da TGP; a TGO é menos específica), colestático (a mais frequente - elevação da fosfatase alcalina e das bilirrubinas) ou mistos [1]. Actualmente, os critérios para diagnosticar hepatotoxicidade induzida por drogas são as seguintes [19]:

- Elevação da TGP ≥ 5 vezes acima do limite superior do normal (as elevações menores antes consideradas, são menos específicas, podendo resultar de outras causas ou normalizar com o tempo)
- Elevação da fosfatase alcalina ≥ 2 vezes acima do limite superior do normal (particularmente se acompanhada por elevações da 5'-nucleotidase ou γ -GT e quando não haja causas ósseas para essa elevação)

- Elevação da TGP ≥ 3 vezes acima do limite superior do normal com elevação da bilirrubina 2 vezes acima do limite superior do normal

O AINE que mais consistentemente se associou a hepatotoxicidade foi o diclofenac em doses diárias de 150 mg ou mais, mas com poucas hospitalizações relacionadas com essa toxicidade [18]. O celecoxib parece também associado a dano hepático, mas aparentemente o risco é menor. Daqui resulta que se pode recomendar que se use o diclofenac e os outros AINE na dose eficaz mais baixa e que o diclofenac não seja escolhido como primeira linha se estiverem disponíveis outros AINE mais seguros.

Hematológicos

Nos doentes com coagulopatias graves os AINE devem ser evitados. Os AINE podem afectar a agregação plaquetária e o tempo de sangria pela inibição da síntese das PG e do TXA₂. O ácido acetilsalicílico é o mais potente neste aspecto, por inibir de forma irreversível a COX-1 das plaquetas. O ácido acetilsalicílico provoca o prolongamento do tempo de sangria cerca de 2 vezes em indivíduos saudáveis após uma dose de 325 mg, com início às 12 horas e duração de 24 a 48 horas. Os outros AINE também aumentam o tempo de sangria, mas os valores situam-se no limite superior do normal [9].

Nos doentes que tomam anti-coagulantes, a administração de ibuprofeno, começando com doses não superiores a 200 mg 3 vezes por dia, pode fornecer analgesia suficiente sem precipitar hemorragia gastrointestinal [1].

Efeitos laterais mais raros são: trombocitopenia provocada pelo diclofenac, ibuprofeno, piroxicam e indometacina; anemia hemolítica associada ao ácido mefenâmico, diclofenac, ibuprofeno e naproxeno; agranulocitose e anemia aplástica com a fenilbutazona [1].

Pulmonares

Em 1922 Widal e col. descreveram pela primeira vez a correlação entre a sensibilidade ao ácido acetilsalicílico, asma e polipose nasal. Em 1968 Samter e Beer descreveram as características desta situação que ficou conhecida como a tríade de Samter. Esta define-se como rino-sinusite crónica com polipose nasal, asma brônquica e reacções ao ácido acetilsalicílico ou a inibidores COX-1. Actualmente, designa-se doença respiratória exacerbada pelo ácido acetilsalicílico (DREA; AERD - inglês) [20]. Esta reacção de hipersensibilidade resulta num início rápido de sintomas que incluem rinorreia, espirros, congestão nasal, lacrimejo, broncoespasmo, rubor, urticária e hipotensão.

Os AINE são usados frequentemente nas pneumonias adquiridas na comunidade e nas infecções agudas do tracto respiratório, embora nunca se tenha verificado que reduzam os sintomas significativamente e a duração das infecções. Um estudo mostrou que o uso dos AINE durante infecções respiratórias agudas associou-se a um risco aumentado de enfarte do miocárdio [15]. Teoricamente, os AINE podem piorar a situação ao impedirem o recrutamento e o funcionamento dos neutrófilos. O ibuprofeno limita a produção de citocinas pró-inflamatórias. Por isso, pode-se presumir que os AINE podem aumentar a susceptibilidade a infecções secundárias a pneumonias da comunidade [15]. Em relação ao COVID-19 tem-se dito que os doentes não devem receber AINE porque poderia predispor-los para comorbilidades associadas aos AINE, embora se tenha dito também que os doentes que já os tomavam por outras razões os devem manter.

Hipersensibilidade

Os AINE são os fármacos que mais frequentemente causam anafilaxia [21]. Constituem os fármacos que mais frequentemente causam reacções cutâneas a seguir aos antibióticos ou, segundo outros, em 3º lugar a seguir também aos meios de contraste. Em caso de uma suspeita

de reacção de hipersensibilidade é importante procurar história de exposição aos AINE, até porque muitos destes são de venda livre, não se encontrando nos registos médicos ou das farmácias.

A Doença Cutânea Exacerbada pelos AINE ocorre em doentes com urticária espontânea crónica, cerca de 12 a 30% têm uma exacerbação da urticária ou angioedema em minutos a horas da exposição a um AINE inibidor da COX-1 [10]. Esta sensibilidade pode flutuar com o tempo e durante os períodos de remissão os AINE podem ser bem tolerados. AINE altamente selectivos para a COX-2 são bem tolerados.

Têm sido descritas reacções de fotosensibilidade, com o aparecimento de vesículas e bolhas nas áreas expostas ao sol, associadas ao piroxicam e, mais raramente, a outros AINE [1]. Pode ocorrer eritema multiforme e a sua variante, a síndrome de Stevens-Johnson, as complicações dermatológicas mais graves, com uma percentagem de casos fatais entre 6 e 25%. Num doente a tomar um AINE que desenvolva uma reacção cutânea, ainda que pareça ligeira, deve interromper-se imediatamente a sua administração.

Neurológicos

Ocorrem reacções adversas menores do sistema nervoso central, como cefaleias, tinnitus, tonturas, provavelmente com todos os AINE, mas mais frequentemente com a indometacina. Os tinnitus são o sintoma mais comum de toxicidade do SNC induzida pelo ácido acetilsalicílico [1] e juntamente com a hipoacusia são geralmente sintomas precoces de toxicidade e reversíveis com a diminuição da dose ou a descontinuação do fármaco. Podem provocar também alterações ligeiras do humor, cognitivas e da percepção. Foram descritos casos raros de depressão grave com a indometacina.

Quase todos os casos de meningite asséptica associados aos AINE envolveram o ibuprofeno. Esta reacção tem sido reproduzida, em alguns casos, apenas com um comprimido. Caracteriza-

se por cefaleias, febre, arrepios, confusão mental e rigidez da nuca; no líquido cefalorraquidiano há elevação dos leucócitos e das proteínas, mas sem evidência de infecção.

Interacções farmacológicas

Os AINE em indivíduos normotensos ou hipertensos não tratados têm provavelmente um efeito pequeno na tensão arterial como foi dito atrás, mas a adição de um AINE a anti-hipertensores pode reduzir a sua eficácia [9]. Alguns anti-hipertensores estão mais propensos a essas interacções, como os inibidores da renina-angiotensina-aldosterona e os diuréticos. Enquanto os bloqueadores do canal do cálcio e os simpaticolíticos de acção central não são afectados; os bloqueadores beta são marginalmente afectados. A interacção dos AINE com os anti-hipertensores pode aumentar o risco de lesão renal aguda, porque ambos têm efeitos renais. O celecoxib parece não influenciar o controlo da hipertensão [9]. Pode concluir-se que os doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou hidroclorotiazida devem evitar o uso crónico dos AINE [9]. Os antagonistas da aldosterona como a espironolactona podem aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal o que pode ser agravado pelos AINE.

As interacções entre os AINE e a medicação antitrombótica tem sido estudada extensamente. O efeito cardioprotector do ácido acetilsalicílico pode ser reduzido pela administração simultânea de outro AINE, provavelmente pela competição pelo acesso ao local activo da COX-1. Num estudo envolvendo mais de 5 000 doentes verificou-se que os doentes a tomar ácido acetilsalicílico profilático e ibuprofeno, mais de 4 vezes por semana, tiveram quase o dobro do risco de enfarte do miocárdio do que os doentes que tomavam ibuprofeno raramente [9]. Há, no entanto, estudos que não confirmam estes resultados. Embora os resultados não sejam todos no mesmo sentido, é de recomendar que os doentes a tomar ácido acetilsalicílico com intuito cardioprotector devem evitar o uso crónico de AINE. Os AINE não causam uma interacção

directa com a varfarina, mas o seu uso concomitante aumenta a probabilidade de hemorragia digestiva.

A serotonina está envolvida na hemóstase e as plaquetas, embora não sintetizem serotonina, captam-na do plasma. Por isso, a associação de antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina com AINE, que também afectam as plaquetas aumentam o risco de hemorragias [6,9]. Além disso, pode ocorrer uma interacção farmacocinética, porque alguns desses antidepressivos inibem a CYP2C9, isoenzima que está envolvida no metabolismo do ibuprofeno, do diclofenac e de outros AINE. O efeito da combinação é muito maior do que um efeito aditivo simples [21].

O álcool pode favorecer hemorragias digestivas quando ingerido em grandes quantidades. O risco do uso de AINE em doentes que abusam do álcool têm um *odds ratio* para problemas gastrintestinais grave de 10,2 [9].

Vários AINE reduzem a depuração renal do metotrexato, podendo causar eventos tóxicos como insuficiência renal e/ou pancitopenia, sobretudo em doses altas. No entanto, em doses baixas (menos de 25 mg por semana por via subcutânea) o metotrexato e os AINE não interagem significativamente [12].

Como seleccionar um AINE

A escolha de um AINE ou mesmo a decisão de iniciar o tratamento com um destes fármacos deve ser individualizada e ter em conta outros factores como as comorbilidades, as interacções com outros fármacos e a história anterior do uso destes fármacos. Os AINE devem usar-se na dose eficaz mais baixa e pelo menor intervalo de tempo possível (Quadro 4).

Quadro 4. Dosagem de alguns AINE

Agente	Dose (mg)	Dose máxima diária (mg)
Diclofenac	50-100 de 8 a 12 h	200
Ibuprofeno	400-600 de 6 a 8 h	3200
Cetoprofeno	25-60 de 6 a 8 h	300
Naproxeno	250-275 de 6 a 8 h	1500
Piroxicam	10-20 uma vez dia	20
Sulindac	200 de 12/12 h	400
Etodolac	200-400 de 6 a 8 h	1200
Diflunisal	500 de 12/12 h	1500
Celecoxib	200 uma vez dia ou 100 de 12/12 h	400

A utilização dos AINE deve ter em conta os riscos de hemorragia gastrointestinal e o de eventos cardiovasculares [22] (Quadro 5):

- Nos doentes com risco cardiovascular elevado, incluindo pessoas com eventos cardiovasculares prévios, o AINE a preferir é o naproxeno;
- Nos doentes com risco gastrointestinal elevado ou se existirem sintomas gastrointestinais de novo:
 - Associar um AINE clássico a um inibidor da bomba de prótons ou ao misoprotol
 - Se não for tolerada a associação anterior deve usar-se um inibidor selectivo da COX-2
 - No caso de hemorragia gastrointestinal ou de úlcera péptica activa, estão contraindicados tanto aos AINE clássicos como os inibidores selectivos da COX-2
- Os inibidores da COX-2 estão contraindicados em doentes com doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular

Quadro 5. Selecção de um AINE

	Risco cardiovascular baixo	Risco cardiovascular alto ou prevenção secundária
Risco gastrointestinal baixo	Anti-inflamatório clássico	Naproxeno
Risco gastrointestinal alto ou sintomas após a introdução de AINE	1ª opção: AINE clássico com protecção gástrica ou 2ª opção: inibidor selectivo da COX-2	Não usar AINE

Referências

1. Ferraz Gonçalves. Os anti-inflamatórios não-esteróides: aspectos gerais e o seu papel no tratamento da dor oncológica. *Medicina Interna* 1996;3:172-177.
2. Kasturi J, Palla PR, Bakshi V, Boggula N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview. *J Drug Deliv Ther* 2019;9(1-s):442-448.
3. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals* 2010;3:2291-2321.
4. Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Emerg Med* 2011;3:39-48.
5. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013;15(Suppl 3):S3.
6. de Jong JCF, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:591-595.
7. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
8. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf* 2012;35:1127-1146.
9. Vostinaru O. Adverse Effects and Drug Interactions of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. <https://www.intechopen.com/books/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs/adverse-effects-and-drug-interactions-of-the-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs> (consultado em 24/05/2021).
10. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.

11. Marsico F, Paolillo S, Filardi PP. NSAIDs and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med* 2017;18 (suppl 1):e40–e43.
12. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2006; 332:1302–1308.
13. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ* 2018;362:k3426.
14. Park K, Bavry AA. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:25-32.
15. Bindua S, Mazumderb S, Bandyopadhyayb U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem. Pharmacol* 2020;180: 114147.
16. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Heart. *Circulation*. 2014;129:907-916.
17. Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals* 2010;3: 2291-2321.
18. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol*. 2018 Jan 15.
19. G. P. Aithal, P. B. Watkins, R. J. Andrade et al., “Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:806–815.
20. Li KL, Lee AY, Abuzeid WM. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Med. Sci.* 2019;7:45.
21. Modena B, White AA, Woessner KM. Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Hypersensitivity and Management. *Immunol. 19 Allergy Clin North Am* 2017;37:727-749.

22. Norma da Direcção-Geral da Saúde. Anti-inflamatórios não esteróides em adultos:

orientações para a utilização dos inibidores da COX-2. <https://nocs.pt/inibidores-cox2-adultos/> (consultada em 01/06/2021).