Uso dos Anti-Inflamatórios Não-Hormonais na Dor Crônica em Pacientes com Osteoartrite (Osteoartrose)

Autoria: Sociedade Brasileira de Reumatologia
Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Coimbra IB, Ferreira BSA, Coimbra AMV, Anderson MIP, Andrada NC

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:
Para este fim formularam-se algumas questões sobre estes fármacos e estas foram respondidas baseadas em evidências levantadas a partir de diversos bancos de dados disponíveis, tais como MEDLINE, OVID, COCHRANE LIBRARY, SciELO e RIMA, sendo todas abertas à pesquisa pública por meio do portal da CAPES e UNIBIBLIWEB, exceto o portal da RIMA, da Biblioteca Médica Nacional da Argentina, disponível através de assinatura. Foram colocados limites para a pesquisa, quais sejam, foram analisados somente estudos aleatorizados e controlados (ERC), revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes realizadas em outros países. Quando não disponível pelo menos uma referência com estes limites, foram então incluídos nos limites estudos de caso-controle ou relatos de caso (séries ou isolados). A partir da leitura destes, notadamente das revisões e meta-análise, os artigos originais foram levantados na íntegra a partir do portal da CAPES e UNIBIBLIWEB e, quando necessário, utilizada a biblioteca RIMA, disponível aos sócios da Sociedade Brasileira de Reumatologia.PALAVRAS MeSH: *NSAIDs, chronic pain, osteoarthritis, adverse effects, cardio-vascular risks, gastro-intestinal risks, events, PUBs, renal toxicity, high blood pression, hypertension, hepatotoxicity, diabetes mellitus, elderly, route of administration.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:
A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:
É fornecer à classe médica informações baseadas em evidência sobre os aspectos de eficácia e uso dos AINHs, além de esclarecer algumas outras dúvidas frequentes que surgem quando da necessidade de utilização deste grupo de medicamentos.

CONFLITO DE INTERESSE:
Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 17.

Introdução

Osteoartrite (OA) é a condição músculo-esquelético mais prevalente e a forma mais comum de doença articular em adultos[1](**D**). Dor e distúrbios de função das articulações são as queixas mais frequentes naqueles indivíduos acometidos por esta enfermidade o que, não raro, contribui para um impacto extremamente negativo nos parâmetros de qualidade de vida destes pacientes. Além disto, a natureza crônica da OA necessita de terapia analgésica por longos períodos de tempo.

Opções não-farmacológicas fazem parte de um plano geral de tratamento, que mandatoriamente deverão ser desenvolvidas para que o tratamento seja seguro e efetivo e incluem: educação dos pacientes e dos próprios médicos sobre a natureza da enfermidade, perda de peso, exercícios fisioterápicos, tais como o reforço muscular e exercícios aeróbicos. Entretanto, estas medidas isoladamente não são suficientes para o controle dos sintomas e a maioria dos pacientes necessitará de fármacos para diminuir a sua dor[2](**D**).

Analgésicos simples, como derivados do acetaminofen/paracetamol, em nosso meio também a dipirona, além dos anti-inflamatórios não-hormonais (AINHs) são recomendados como opções de primeira linha para o tratamento da dor crônica destes pacientes[2](**D**)[3](**B**).

A prescrição dos AINHs, no entanto, tornou-se cada vez mais complexa nos últimos anos. Há muito que este grupo de fármacos é reconhecido por sua eficácia no tratamento da dor crônica, mas também por seus efeitos adversos gastrointestinais. São reconhecidos como a maior causa de complicações gastrointestinais (GI), tais como sangramentos, perfurações e obstruções do trato GI, principalmente quando utilizados de maneira indiscriminada, sem prescrição médica, por tempo muito prolongado e em doses muito elevadas. Mesmo quando associados a medicamentos gastroprotetores, a mortalidade por úlceras associadas ao uso de AINHs permaneceu elevada durante a última década[4](**B**).

A introdução dos inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (isCOX_2), os coxibes, trouxe a expectativa de que a ação anti-inflamatória dos AINHs poderia ser dissociada de sua toxicidade GI. Entretanto, o entusiasmo por esta classe de fármacos sofreu um duro golpe em razão do aumento de eventos cardiovasculares sérios que começaram a ser descritos com o uso contínuo e prolongado com os coxibes[5,6](**B**).

Posteriormente, observou-se que os AINHs não seletivos para a inibição da COX-2, com a possível exceção do naproxeno em doses plenas, também aumentam os riscos cardiovasculares nos indivíduos que usam estes medicamentos[7,8](**A**)[9,10](**B**), o que levou em abril de 2005 o *US Food and Drug Administration (FDA)* determinar que todos os AINHs, seletivos ou não, incluíssem um aviso destacado nas caixas e bulas destes fármacos sobre o potencial aumento dos eventos cardiovascular trombóticos, além dos eventos GI já conhecidos[11](**D**).

Mais recentemente, o lumiracoxibe foi retirado do mercado por seu potencial efeito hepatotóxico, levando a classe médica a ter que considerar diversos aspectos antes da prescrição destes fármacos, seletivos ou não: idade e comorbidades do paciente, além da presença de fatores de risco; definir qual dos anti-inflamatórios será utilizado, conhecendo-se seus potenciais efeitos adversos; determinar a dose (sempre a menor dose efetiva) e por quanto tempo (sempre o menor possível).

1. Há evidência de que o uso de AINH leva ao alívio da dor decorrente da osteoartrose (osteoartrite)?

Sim, existe evidência de que os AINHs promovem alívio sintomático da dor crônica. Em pacientes com OA de quadril ou joelho sintomática, AINH podem ser usados na menor dose efetiva, pelo menor prazo que for possível para o alívio da dor[12](**D**). Entretanto, a combinação de tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos é frequentemente usada na prática clínica e é universalmente recomendada para o tratamento de OA de quadril e/ou joelho[12](**D**). Apesar de existir um consenso para combinar terapias farmacológicas e não-farmacológicas, esta associação, no entanto, carece de evidências de Estudos Randomizados e Controlados (ERCs) com desenho apropriado e é largamente baseada na opinião de especialistas e em observações não-controladas de benefício adicional em estudos de terapias não-farmacológicas, como: exercícios[13](**A**), redução de peso[14](**A**) e educação[15](**B**), onde todos os pacientes já estavam recebendo tratamento farmacológico com analgésicos ou AINHs.

O uso de AINHs, associado com inibidor de bomba de prótons (IBP) para proteção gástrica, é recomendado em 8/8 das diretrizes para tratamento da OA de quadril ou joelho existentes e o uso de inibidores seletivos da COX-2 é recomendado em todas as 11 diretrizes nas quais esta modalidade de tratamento foi considerada[16](**D**).

Uma pesquisa telefônica com pacientes portadores de OA revelou que 32% estavam tomando AINHs não-seletivos e 18% inibidores da COX-2 para analgesia[17](**B**). Há evidência de que os AINHs podem ser efetivos na redução da dor em pacientes com OA de joelho e quadril. Utilizando-se a escala analógica visual de dor, com dor inicial com média ponderada de 64,2

mm em escala até 100 mm, houve diminuição da dor em 10,1 mm (IC 95% de 7,4 – 12,8) ou 15,6% acima do efeito placebo em até 13 semanas de uso de AINH, fornecendo redução da dor com RR=0,32 (IC 95% 0,24 – 0,39)[18](**A**). Também há evidência que o uso de AINHs é superior ao uso de acetaminofen (paracetamol) para alívio da dor em pacientes com OA do membro inferior, com RR=1,24 (IC 95% 1,08 – 1,41), sendo preferido pelos pacientes com RR=2,46 (IC 95% 1,51 - 4,12), apesar de associado a desconforto gastrointestinal mais frequente do que o acetaminofen, com RR=1,24 (IC 95% 1,08-1,41)[19](**A**).

Recomendação

Recomenda-se que o tratamento da dor da OA não seja feito exclusivamente por meio de uso de fármacos, mas sim se associando medidas não farmacológicas, como a educação dos pacientes sobre a sua enfermidade[15](**B**), redução de peso quando isto for aplicável[14](**A**) e a realização de exercícios[13](**A**) em combinação com a terapêutica farmacológica, sendo que a analgesia com derivados do acetaminofen, nas doses de 3 a 4g/dia, em pacientes sem história de comprometimento hepático, deve ser a primeira escolha[19](**A**) e, posteriormente, o uso de AINHs quando os analgésicos simples não forem eficazes[16](**D**).

2. A via de administração do AINH modifica a sua ação terapêutica?

Os AINHs são difusamente utilizados para o alívio da dor crônica, como a que ocorre na OA em diferentes sedes, a despeito das complicações e efeitos colaterais, notadamente aqueles relacionados aos efeitos colaterais gastrointestinais, renais e cardiovasculares, que podem ocorrer nos pacientes submetidos a este tratamento.

Com respeito à via de administração destes compostos, a via tópica pode ser uma alternativa viável para amenizar estes efeitos adversos. Muitas destas preparações tópicas contêm AINHs, entre eles o ibuprofeno, cetoprofeno, diclofenaco sódico, entre outros[20](**D**). A evidência não é robusta na literatura em relação aos diferentes fármacos disponíveis e os resultados controversos.

Num destes estudos observou-se equivalência clínica, e mesmo estatística, do diclofenaco em apresentação tópica comparado com a eficácia da apresentação oral. A aplicação da solução tópica do diclofenaco em joelhos de pacientes com OA produziu alívio dos sintomas, de forma equivalente à administração oral, com mínima irritação local na aplicação, com diminuição significativa das queixas gastrointestinais e alterações laboratoriais encontradas entre aqueles que fizeram uso da apresentação oral, com diferenças média não significativas entre os grupos de 13,3 mm (IC 95% -8,6 até 35,2)[21](**A**). Em relação à concentração plasmática do fármaco ativo após a aplicação, não foram observadas diferenças significativas nas doses terapêuticas[22](**A**). Há também estudo que mostra a mesma eficácia e menos efeitos adversos com o uso do cetoprofeno em *patches,* porém usados em atletas e não em pacientes com OA[23](**B**).

Estudos que envolvem o uso tópico de AINHs têm casuísticas pequenas e curta duração. Numa revisão quantitativa, demonstrou-se que o uso tópico de AINHs é

significativamente melhor do que placebo em condições crônicas como OA, com redução do risco relativo RR=2,0 (IC 95% 1,5-2,7), sendo necessário tratar 3,1 pacientes por duas semanas para que um deles apresente melhora clínica (IC 95% 2,7- 3,8)[24](**A**). Por outro lado, posteriormente foi demonstrado que esta ação benéfica do uso tópico do AINHs não se mantém por mais de duas semanas, com tamanho de efeito na primeira e segunda semana de 0,41 (IC 95% 0,16-0,66) e 0,40 (IC 95% 0,15-0,65), respectivamente, e nenhum benefício em relação ao placebo na terceira e quarta semanas[25](**A**).

Não há evidência na literatura de que outras formas de administração (sublingual, intramuscular ou supositório) apresentem diferenças clínicas significativas em relação às apresentações orais dos AINHs.

Recomendação

Recomenda-se que, nos casos em que os pacientes não possam usar o AINH por via oral, algumas apresentações tópicas de AINHs[21](**A**) poderão ser usadas com menos efeitos adversos, porém com analgesia significativa somente por 2 semanas[25](**A**).

3. Quais são as principais complicações cardiovasculares com o uso crônico de AINH em osteoartrose?

Levando em consideração os efeitos cardiovasculares dos AINHs, principalmente os associados a eventos tromboembólicos, os possíveis mecanismos que podem levar a tais alterações são aqueles relacionados ao bloqueio da COX-1 plaquetária e da produção de tromboxana A2, que ocorre de modo irreversível, mesmo com baixas doses de ácido acetilsalicílico[26](**B**), diferentemente do que acontece com os demais AINHs convencionais, nos quais esta ação é reversível[26](**B**). Somente o naproxeno inibe a função plaquetária, embora esta ação não parece ser clinicamente relevante[27-29](**D**).

A COX-2 está relacionada a processos inflamatórios, assim como em processos de proteção contra aterotrombose (produção de prostaciclina – PGI2). Portanto, a inibição da COX-2, tanto por AINHs seletivos (isCOX2) quanto pelos tradicionais, poderia aumentar o risco CV[29](**D**).

Os AINHs tradicionais não apresentam as mesmas evidências em relação aos riscos cardiovasculares disponíveis comparados aos is COX-2, visto que ao serem lançados no mercado, estudos com o mesmo rigor científico exigido atualmente não eram requeridos. O primeiro grande estudo controlado que mostrou que um AINH poderia causar aumento do risco cardiovascular foi o estudo VIGOR, que comparou rofecoxibe com naproxeno em pacientes com artrite reumatoide (AR) e encontrou um risco quatro vezes maior para a ocorrência de eventos trombóticos com o uso do isCOX-2, quando comparado ao uso do naproxeno, tendo sido este fato atribuído inicialmente a uma possível capacidade de redução do risco pelo naproxeno[30](**A**), até o momento controverso.

Estudos comparando isCOX-2 com placebo –APPROV e com rofecoxibe em uso por 18 meses[31](**A**) e APC com celecoxibe[32](**B**) mostraram aumento significativo do risco

cardiovascular com essas drogas, com HR= 1,79 (IC 95% 1,17 -2,73, com p=0,006[31](**A**) e HR=2,3 (IC 95% 0,9-5,5) para celecoxibe 200 mg 2 vezes por dia e HR=3,4 (IC 95% 1,4-7,8) para celecoxibe 400 mg 2 vezes por dia[32](**B**), o que levou à retirada do mercado mundial do rofecoxibe, por aumento de complicações cardiovasculares e a não utilização de doses diárias superiores a 400 mg de celecoxibe, e necessidade de pesar sempre o custo benefício do uso de doses diárias maiores que 200 mg/d[33](**D**). O PreSAP (desenhado para acompanhamento do uso de celecoxibe para profilaxia de polipos e adenomatoses colorretais) apresenta risco de eventos cardiovasculares com risco relativo de 1,3 (IC95% 0,65 – 2,62)[34](**A**).

Entretanto, outros estudos, como o CLASS (desenhado para avaliação de efeitos adversos gastrointestinais, onde não há diferenças de eventos cardiovasculares entre os AINHs, sejam seletivos ou não)[35](**A**), e o ADAPT (desenhado para avaliação da função cognitiva em idosos com Alzheimer)[36](**A**), não confirmaram que o uso de doses terapêuticas do celecoxibe aumentaria o risco cardiovascular além do já conhecido risco dos AINH não seletivos, portanto ainda há controvérsias. Outro estudo avaliou o valdecoxibe oral/parecoxibe endovenoso em pacientes submetidos a procedimento coronariano, que evidenciou aumento de eventos cardiovasculares em apenas 30 dias de seguimento, com RR=3,7 (IC 95% 1-13,5, com p=0,03)[10](**B**). O uso de valdecoxibe e parecoxibe está contra-indicado para pacientes que realizam procedimentos cirúrgicos de revascularização do miocárdio[33](**D**).

Foram apresentados ainda mais dois estudos, um com o etoricoxibe, estudo MEDAL[37](**A**) e outro com o lumiracoxibe, denominado estudo TARGET[38](**A**). O primeiro compara etoricoxibe com diclofenaco e não mostrou aumento significativo de risco cardiovascular, com HR=0,96 (IC 95% 0,81-1,15)[37](**A**). Porém, no estudo TARGET, comparou-se o lumiracoxibe com ibuprofeno num subestudo, e com naproxeno no outro subgrupo. Observou-se aumento do risco cardiovascular em pacientes usando AAS concomitantemente com o ibuprofeno; e no subestudo com naproxeno, mostrou-se aumento do risco cardiovascular tanto em pacientes que não usavam AAS como entre aqueles que usaram lumiracoxibe[38](**A**). Este último foi retirado do mercado mundial, por aumento de complicações hepáticas.

Atualmente, o celecoxibe é o único isCOX-2 disponível no mercado norte-americano. Existe uma análise (CTSA) realizada pelo *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos, que mostrou que o risco dessa droga estaria relacionado à dose, ao intervalo entre as doses e ao risco cardiovascular prévio do paciente. A dose, que não mostrou risco aumentado de maneira geral, foi a de 400 mg/dia em dose única. Todos os pacientes considerados de alto risco apresentaram aumento do risco cardiovascular, mesmo com esta dosagem; aumentando gradativamente com as doses: 400 mg dose única, 400 mg/dia divididos em duas doses diárias e 800 mg/dia divididos em duas doses diárias[39](**A**). Vale, no entanto, destacar que a dose recomendada para OA é 200 mg/dia dose única[40](**A**). O etoricoxibe, por sua vez, foi avaliado no estudo MEDAL, sendo comparado com diclofenaco e ibuprofeno, não mostrando aumento do risco cardiovascular[37](**A**).

Em relação ao uso dos AINHs convencionais, o que mostrou o menor risco foi o naproxeno[9](**B**). Entretanto, outros não

demonstraram esta ação, quando comparados com o placebo e menor risco comparando com os AINHs seletivos ou tradicionais[41-43](**B**).

O ibuprofeno e o diclofenaco foram bastante avaliados. O primeiro apresenta um aumento discreto de risco cardiovascular em relação ao naproxeno com RR=1,07 (IC 95% de 0,97-1,18) e RR=0,97 (IC 95% 0,87-1,07), respectivamente[9](**B**) e, o segundo, apresenta o maior aumento no risco cardiovascular entre os AINHs tradicionais avaliados[8](**A**), com RR=1,4 (IC 95% 1,16-1,70)[9](**B**). Não há ERC avaliando os outros AINHs, sendo considerados como um grupo único nas meta-análises[8](**A**). Estes outros AINHs encontram-se em risco intermediário entre o naproxeno e o diclofenaco.

O único AINH que mostrou interagir de forma antagônica com o ácido acetilsalicílico utilizado para prevenção de eventos tromboembólicos foi o ibuprofeno. Os achados sugerem que o ibuprofeno previne a inibição irreversível da agregação plaquetária feita pelo ácido acetilsalicílico, necessário para profilaxia vascular trombótica[44](**B**)[45](**D**). O naproxeno não interfere negativamente com o efeito do ácido acetilsalicílico[44](**B**).

Comparando pacientes todos sem antecedentes de doença cardiovasculares, o grupo que não usou AINH teve 7,9 eventos/1.000 pessoas-ano (eventos como infarto agudo do miocárdio não-fatal, acidente vascular celebral, e morte por insuficiência coronária aguda). O grupo que usou AINH apresentou 13,25 eventos/1.000 pessoas-ano em uso de indometacina (HR=1,36 IC 95% 1,11-1,66); 12,46 eventos/1.000 pessoas-ano em uso de valdecoxibe (HR=1,30 IC95% 1,04-1,61); 10,91 eventos/1.000 pessoas-ano em uso de rofecoxibe (HR=1,21 IC 95% 1,07-1,37) e 10,41 eventos/1.000 pessoas-ano em uso de celecoxibe (HR=1,00 IC 95% 0,89-1,13)[46](**B**).

Comparando pacientes já com antecedentes de doença cardiovascular, o grupo que não usou AINH teve 28,3 eventos/1.000 pessoas-ano. O grupo que usou AINH apresentou 30,28 eventos/1.000 pessoas-ano (HR=1,21 IC 95% 1,08-1,37) e há diminuição na taxa de eventos em uso de naproxeno, com 22 eventos/1.000 pessoas-ano (HR=0,88 IC 95% 0,79-0,99)[46](**B**). Está contra-indicado o uso de inibidores seletivos de COX-2 em pacientes sob tratamento com ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário[33](**D**).

Recomendação

Pacientes com doenças cardíacas pregressas, assim como pacientes hipertensos, estão mais predispostos a apresentarem descompensações de suas doenças com o uso crônico de qualquer AINH. Apesar dos efeitos serem relacionados a um efeito de classe, pode haver diferenças relativas à farmacodinâmica, efeitos moleculares de cada droga, bem como a dosagem utilizada. Pacientes tratados com qualquer inibidor seletivo de COX-2, e que tenham doença cardíaca isquêmica ou doença cardiovascular, devem ter seus tratamentos substituídos, tão logo seja possível, por inibidores não-seletivos de COX-2[33](**D**).

O uso de celecoxibe na dose máxima de 200 mg/dia, como indicado para o tratamento da dor crônica da OA, parece ser seguro para estes pacientes[40](**A**). O etoricoxibe foi avaliado e comparado com diclofenaco e ibuprofeno, não mostrando aumento do risco cardiovascular,

tornando-se, desta forma, na sua dose preconizada para a OA, isto é, 60 mg /dia numa outra opção[37](A).

Entre os AINHs não seletivos para o uso nestes pacientes, a opção é o naproxeno em doses de 1g/dia de maneira contínua, que parece apresentar atividade antitrombótica e não interfere de maneira negativa com o ácido acetilsalicílico[44](B). Para todo paciente cujo tratamento é feito com AINH não-seletivo, deve-se considerar a necessidade do uso de proteção gástrica[33](D).

4. Quais são as principais complicações renais com o uso crônico de AINH em osteoartrose?

Os AINHs são frequentemente relacionados com efeitos renais, como disfunção renal, hipertensão arterial, retenção hídrica e edema, além de nefrite intersticial[47,48](D). Há evidência de heterogeneidade no risco entre os agentes das classes[49](D).

As prostaglandinas, mais especificamente a PGE2, funcionam como substâncias regulatórias sobre a excreção de sódio e água e sobre o tônus vascular[27](D).

Disfunção renal

A associação entre AINH e disfunção renal, aguda ou crônica, apesar de rara, já está bem estabelecida[48](D). O tipo de insuficiência renal relacionada pode ser tanto pré-renal quanto intrínseca.

Apesar de, teoricamente, todos os AINHs causarem disfunção renal, existem também estudos que mostram que alguns podem ter maior risco que outros, mostrando assim provavelmente não ser um efeito de classe, ou pelo menos um efeito de agente específico mais pronunciado, como verificado com o rofecoxibe (medicação já retirada do mercado), com RR=1,53 (IC 95% 1,33-1,76)[50](A); em contraste, o celecoxibe apresentou o menor risco relativo entre os isCOX-2, com RR=0,61 (IC 95% 0,40-0,94). Celecoxibe tem incidência semelhante de HAS e edema periférico comparada com o diclofenaco, porém menor que ibuprofeno[51](B).

Existem estudos avaliando função renal, comparando AINHs entre si[51,52](B). Além disso, existem estudos populacionais de coorte, avaliando em geral populações mais velhas[3,53](B). Dois estudos mostraram menor incidência de insuficiência renal com celecoxibe[51,54](B) e dois, maior incidência com ibuprofeno e indometacina[54,55](B).

Hipertensão arterial sistêmica

Como amplamente conhecido, a hipertensão arterial sistêmica também é um efeito adverso relacionado aos AINHs. Acredita-se que isso esteja relacionado tanto com a retenção hídrica quanto à inibição de prostaglandinas relacionadas à vasodilatação[47](D). Além disto, sabe-se também que pequenas alterações na pressão arterial sistêmica acarretam aumento significativo de risco cardiovascular[56](A).

Existem duas meta-análises que avaliaram hipertensão arterial sistêmica e anti-inflamatórios tradicionais[57](A)[58](B). Em ambas, mostrou-se que as alterações na pressão arterial

são mais comuns nos indivíduos previamente hipertensos do que em pessoas normotensas. Somente em uma delas os AINHs tradicionais naproxeno e indometacina relacionaram-se com aumentos significativos de níveis pressóricos[57](A). Já na outra meta-análise, mais antiga e que avalia somente AINHs não-seletivos, houve evidência de que os AINHs tradicionais como um grupo elevam a pressão de forma significativa, sendo o piroxicam o AINH que mais eleva os níveis pressóricos[58](B).

No que diz respeito aos AINHs inibidores seletivos de COX-2 (isCOX-2), verificou-se elevação de PA somente nos pacientes que usaram rofecoxibe e valdecoxibe/parecoxibe, não podendo ser considerado, portanto, um efeito de classe[50](A).

Com relação aos anti-hipertensivos, há trabalhos onde os AINHs apresentam influência sobre a eficácia destas medicações, exceto sobre os bloqueadores do canal de cálcio (por exemplo, nifedipina/verapamil)[59](A)[60](B).

Caso seja necessária a introdução de medicamento anti-hipertensivo em portadores de OA em uso de AINH cronicamente, sugere-se iniciar o uso de bloqueadores do canal de cálcio[59](A)[60](B).

Edema e insuficiência cardíaca

Edema e retenção hídrica são os efeitos colaterais dos AINHs mais comuns e, em geral, são leves e subclínicos. A prevalência do edema sintomático é de aproximadamente 3-5%, podendo ocorrer casos com sintomatologia importante, grande ganho de peso e descompensação cardíaca[47,48](D). Alguns pacientes com predisposição à insuficiência cardíaca podem ter seu quadro agravado, sendo revertido totalmente com a suspensão do AINH[61](B).

Todos os AINHs (seletivos ou não) aumentam o risco de insuficiência cardíaca. Dentre os AINHs tradicionais, não houve nenhuma droga que causou mais edema ou insuficiência cardíaca de forma significativa. Comparando uso de AINHs tradicionais com os isCOX-2, não houve diferença no risco de aparecimento de insuficiência cardíaca, com OR=1,14 (IC 95% 0,85-1,53)[61](B). Já entre os coxibes, nenhum mostrou risco maior de retenção hídrica comparado aos demais[50](A).

Nefrite intersticial

A forma clássica de nefrite intersticial é caracterizada por febre, *rash* cutâneo, eosinofilia e eosinofilúria[47](D). Os trabalhos que avaliam eficácia e segurança dos AINHs não relatam esta entidade como evento adverso, provavelmente por se tratar de doença bastante rara. Contudo, dos casos de nefrite intersticial clássica relacionada ao uso de fármacos, os AINHs correspondem a 37% dos casos, ficando atrás somente dos antibióticos (56%), sem discriminação de qual dos AINHs seja o mais implicado[62](B).

Proteinúria associada à nefrite intersticial e variável grau de insuficiência renal é característico de síndrome renal relacionada à AINHs[63](D), mas é uma doença incomum, não tendo sido avaliada em estudos aleatorizados. Os anti-inflamatórios estão relacionados a várias formas de acometimento renal, que podem ser graves e causar sérias consequências[63](D).

Recomendação

Pacientes com disfunções renais pregressas, hipertensão arterial, edema, nefrite intersticial e insuficiência cardíaca tendem a piorar de suas condições quando medicados com AINHs. Porém, pode haver diferenças relativas a farmacodinâmica, efeitos moleculares de cada droga, como também diferenças ligadas à dose utilizada.

Há menor incidência de insuficiência renal com celecoxibe[51,54](B), e maior com ibuprofeno e indometacina[51,53](B).

Em pacientes sabidamente hipertensos, quando necessário o uso de AINHs em doses baixas, notadamente o celecoxibe[51,54](B), recomenda-se o uso de um anti-hipertensivo bloqueador de canal de cálcio[59](A).

5. Quais são as principais complicações hepáticas com o uso crônico de AINH em osteoartrose?

O fígado é o principal órgão biotransformador e, como tal, a hepatotoxicidade é um evento que pode ocorrer com o uso de qualquer fármaco que dele necessite para ser metabolizado, como é o caso do grupo dos AINHs.

Estudos anteriores ao lançamento no mercado de diversos medicamentos deste grupo não foram desenhados com poder estatístico suficiente para detectar efeitos colaterais mais raros, que podem vir a se tornar sérios. Assim, aproximadamente 30.000 indivíduos teriam que ser observados para se identificar ao menos um caso de hepatotoxicidade induzida por droga[64](D).

Com a utilização clínica do lumiracoxibe, observaram-se efeitos adversos hepáticos, sendo necessária a sua retirada do mercado mundial[65-67](D).

Assim, torna-se necessária a análise isolada dos AINHs mais comumente prescritos no nosso meio:

Nimesulida: embora considerado como um AINH não-seletivo para COX-2, este fármaco vem sendo considerado como um inibidor preferencial da COX-2, vendido em mais de 50 países, incluindo o Brasil. Alguns mercados europeus o retiraram de venda por hepatotoxicidade. Nestes locais, observou-se que os sintomas ocorreram entre o primeiro e o quarto mês após o início do tratamento, e a lesão geralmente foi reversível entre 2 a 16 meses após a interrupção do medicamento[68,69](C), embora haja relatos de casos na literatura de lesões fatais[70,71](C).

Os mecanismos desta lesão permanecem desconhecidos, embora em trabalho recente demonstrou-se haver evidência laboratorial de que mecanismos idiossincrásicos podem estar envolvidos[72](D).

No nosso meio, não há relatos de ocorrências desta natureza nas doses preconizadas, isto é, de 200 mg, divididos em duas tomadas ao dia, em qualquer de suas apresentações. O produto, no entanto, deve ser administrado com cautela a pacientes com histórico de doenças hemorrágicas, portadores de afecções do trato gastrointestinal superior e em pacientes sob tratamento com anticoagulantes e outros fármacos inibidores da agregação plaquetária, bem como a pacientes etilistas crônicos e com passado hepático.

Ibuprofeno: embora haja poucos relatos de reações hepáticas deste fármaco[73](C),

considera-se a sua ocorrência como reação idiossincrásica[65](D). Lesões hepáticas sérias não foram até então descritas, na dose de 1,2 g/dia, divididos em três tomadas.

Diclofenaco: Trata-se do AINH mais prescrito em todo o mundo e que pode causar, embora rara, hepatotoxicidade grave. Em razão de seu amplo uso, a hepatotoxicidade induzida pelo diclofenaco representa uma das mais frequentes causas de reações hepáticas graves ligadas a medicamentos[74](B). É o AINH mais associado às lesões hepáticas idiossincrásicas, porém, pelo seu vasto uso, ele é ainda considerado como de baixo risco para hepatotoxicidade[75-79](B).

Cetoprofeno: Um estudo prospectivo randomizado apontou que o uso concomitante do cetoprofeno na dose de 200 mg três vezes ao dia, com interferon alfa χ^2b (IFN-α2b) em pacientes com hepatite C crônica, reduz os sintomas *"flu-like"* associados à terapia com IFN-α^2b. Entretanto, os autores destacam a importância de se atentar para a possível hepatotoxicidade ligada ao uso deste medicamento, porém não foram encontrados relatos de que este fármaco, nas doses usuais, possa causar hepatotoxicidade[80](B).

Piroxicam, meloxicam e naproxeno: A análise dos bancos de dados pesquisados não mostrou nenhum relato ou estudos clínicos que apontem hepatotoxicidade com as doses mínimas efetivas destes fármacos.

Recomendação

Recomenda-se que em pacientes com história prévia de hepatopatia, antecedente conhecido de hepatite ou etilismo, o uso de nimesulida e de diclofenaco deve ser evitado, pois a hepatotoxicidade a estes fármacos pode ocorrer[77](B).

Celecoxibe: Este medicamento, diferentemente dos anteriores, é considerado um isCOX-2. No estudo CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*), entre os pacientes que usaram o celecoxibe, apenas sete de 3702 pacientes apresentaram elevação de ALT e três de 3702 de AST, em níveis três vezes maiores que os níveis basais, sem consequências clínicas destas elevações[34](A). Em outros grandes estudos posteriores, embora não focados na OA, mas que usaram o celecoxibe cronicamente em indivíduos de faixa etária semelhante, também não se observou que, na dose de 200 mg/dia , a hepatotoxicidade tenha sido relevante[34,36](A).

Etoricoxibe: A dose de etoricoxibe indicada para o uso crônico em OA é de 60 mg em uma única tomada ao dia e, nesta dose não há referência de hepatotoxicidade. Também com o uso diário de 90 mg, não se verificou lesão hepática[37](A). Nesta casuística, não foi referida hepatotoxicidade ao fármaco, quando avaliados os efeitos GI globalmente.

Em razão da sua grande importância, os demais efeitos adversos verificados com o uso de AINHs no trato gastrointestinal alto serão discutidos numa questão apenas sobre eles.

Recomendação

Nos grandes estudos que avaliaram estes dois isCOX-2 não se encontrou evidência de hepatotoxicidade até o momento, tornando-os numa opção para pacientes com antecedentes de hepatopatias, desde que nas suas doses mínimas estudadas[34,37](A).

6. A população diabética está mais predisposta a ter complicações renais com o uso de AINH?

Diabetes Mellitus (DM) é reconhecidamente um potente fator de risco para o surgimento da OA e também para eventos cardiovasculares, tais como doença coronária e acidente vascular cerebral. Por sua vez, o ácido acetilsalicílico tem sido amplamente utilizado como estratégia de prevenção da ocorrência dos eventos cardiovasculares. A Associação Americana de Diabetes recomenda o uso do ácido acetilsalicílico como prevenção primária da ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com DM e com outros fatores de risco cardiovascular, incluindo aqueles com mais de 40 anos, história familiar destes eventos, hipertensão, tabagismo, dislipidemias ou albuminúria[81](**D**). Em recente trabalho que acompanhou indivíduos com fatores de risco para DM em uso de ácido acetilsalicílico 325 mg em dias alternados durante cinco anos observou-se queda deste risco, embora não significativa estatisticamente. Após 22 anos de acompanhamento, no entanto, esta queda mostrou-se significativa (cerca de 14% de queda). Neste estudo, no entanto, não foram relatadas alterações renais entre os pacientes acompanhados[82](**A**).

Em relação ao efeito dos AINHs sobre a nefropatia que pode ocorrer no DM, num estudo da década de oitenta do século passado, demonstrou-se que a indometacina diminui a taxa de filtração glomerular e o *clearance* de albumina em 42% em mulheres com DM tipo 1[83](**B**), já nos primeiros três dias de uso desta medicação utilizada na dose de 150 mg/dia. Também a ação em curto prazo do naproxeno, 1 g/dia, foi avaliada em pacientes com DM tipo 1, com nefropatia incipiente e houve redução de 60% da prostaglandina E2 urinária, de 45% da atividade da renina plasmática. Não houve alterações na taxa de filtração glomerular ou no clearance, indicando que a ação renal da indometacina seja diferente da do naproxeno[84](**B**).

Em relação aos isCOX-2, um estudo duplo-cego, controlado por placebo, analisou a ação do celecoxibe sobre 24 pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 com proteinúria elevadas. Não houve diferenças em relação à proteinúria, níveis séricos de potássio, nem alterações na taxa de filtração glomerular entre os pacientes que usaram celecoxibe comparados àqueles que usaram placebo. Este estudo demonstrou que celecoxibe na dose de 200 mg/d, por seis semanas, não alterou a proteinúria nos pacientes com DM[85](**B**). Já quando o parâmetro analisado foi hipertensão, o naproxeno (1g/dia), representando os AINHs convencionais, e o celecoxibe (200 mg/dia) ou rofecoxibe (25 mg/dia), usados por 12 semanas, em pacientes com OA de joelhos, aumentaram de maneira significativa a pressão arterial destes pacientes[49](**D**).

Recomendação

Para pacientes portadores de DM tipo 1 recomenda-se a não utilização de indometacina ou naproxeno, pois a primeira diminui a taxa de filtração glomerular e altera o *clearence* de albumina[83](**B**) e o segundo altera a filtração glomerular e o fluxo plasmático renal efetivo[84](**B**).

Demonstrou-se que celecoxibe não altera a proteinúria em pacientes com DM tipo 1 ou 2[85](**B**).

Os AINHs convencionais ou isCOX-2 aumentam de maneira significativa a pressão arterial dos pacientes DM e hipertensos[49](D).

7. Paciente com osteoartrite que necessita usar AINH, porém tem risco de sangramento gastrointestinal, beneficia-se com o uso de AINH seletivo da cox2 associado a protetores gástricos?

As complicações por riscos gastrointestinais são frequentemente relacionadas ao uso crônico de anti-inflamatórios. Estudos das décadas de 80 e 90 do século passado, sempre baseados em registro de internações hospitalares decorrentes de sangramentos gastrointestinais, estudos de séries de casos, estudos de necropsia e algumas casuísticas demonstraram que o uso crônico de AINHs associa-se à ocorrência de úlceras gástricas, sangramentos e perfurações, o que passou a ser reconhecido por toda a classe médica.

Os mecanismos da lesão gastrointestinal por estes fármacos tradicionais incluem componentes tópicos e sistêmicos. Ácidos fracos como, por exemplo, o ácido acetilsalicílico e outros AINHs acídicos não são ionizados em ambiente ácido e, desta forma, penetram a barreira da mucosa gástrica livremente, permitindo lesão da parede gástrica pelo suco gástrico[86](D). Entretanto, o uso de apresentações de liberação entérica, como do ácido acetilsalicílico, por exemplo, altera muito pouco esta ação ulcerogênica tópica, o que sugere que esta seja mínima. Assim, o potencial ulcerogênico dos AINHs é melhor explicado pela sua ação sistêmica, ou seja, a inibição do ciclo-oxigenase-1 (COX-1), em razão de sua ação inibidora sobre as prostaglandinas envolvidas na produção da barreira da mucosa gástrica[87](D). Assim, a introdução da classe dos agentes isCOX-2 demonstrou uma queda acentuada na ocorrência de lesões gástricas, sejam elas relacionadas ao aparecimento de úlceras, sangramentos ou perfurações, conforme demonstrado pelos grandes estudos realizados para demonstrar isto[30,34,37,38](A). Portanto, a resposta a esta questão é sim, pacientes que apresentam história prévia de úlceras, sangramentos e perfurações podem ser beneficiados com o uso de isCOX-2 isoladamente ou associados com inibidores de bomba de próton (IBP)[37](A), e este benefício é mantido se não existir risco simultâneo de doença cardiovascular[33](D).

Outro dado a se destacar é a presença ou não de infecção pelo *H.pylori* nos indivíduos usuários de AINHs. Numerosos trabalhos mostraram resultados conflitantes quanto a isto, entretanto, posteriormente demonstrou-se haver uma ação aditiva no risco de recidivas de efeitos adversos gástricos em pacientes que, além de história pregressa destes episódios, apresentem infecção pelo *H.pylori* e que são submetidos ao tratamento com AINHs[88](A)[89](B).

Recomendação

Recomenda-se para pacientes que apresentam história prévia de úlceras, sangramentos e perfurações o uso de isCOX-2 isoladamente ou associados com inibidores de bomba de próton (IBP)[37](A).

8. Há segurança no uso de associação de dois AINHS de classes diferentes?

O uso de dois ou mais AINHs aumenta muito o risco renovascular, além do risco de sangramentos

no trato gastrointestinal alto sendo, portanto, desaconselhado o uso de associações[3,54](B).

Recomendação

Não é recomendável a associação de anti-inflamatórios de classes diferentes, mesmo que em fórmulas magistrais[54](B).

9. Na população idosa existe AINH com maior risco de reações adversas?

Apesar do grande número de estudos com AINH, as características dos pacientes são frequentemente pouco relatadas e poucos se referem ao uso desta medicação especificamente na população de idosos. Considerando estas limitações, podemos relatar alguns estudos nos quais houve a preocupação de estabelecer um subgrupo baseado na idade dos participantes.

Estudo com etodolac 600 mg/d[90](A) observa um leve aumento de efeitos adversos em pacientes acima de 65 anos quando comparado ao placebo. Também os efeitos adversos de meloxicam com o diclofenaco foram comparados em dois grupos de idade, o primeiro contendo indivíduos com menos de 65 anos e outro, com pessoas com mais de 65 anos; no entanto, não foram verificadas diferenças entre estes dois fármacos com relação à faixa etária[91](A).

Quanto ao uso do celecoxibe, diversos estudos utilizados numa recente meta-análise[92](A), incluindo pacientes com OA e com AR, ocuparam-se em analisar os resultados quanto à faixa etária, dividindo os sujeitos em grupos com indivíduos com idade menor ou igual a 65 anos, comparando-os com pacientes com mais de 65 anos de idade. De uma maneira geral, a interpretação destes dados apontou para poucas diferenças entre os dois grupos[92](A).

Recentemente um estudo incluiu somente indivíduos acima de 60 anos com OA e comparou os efeitos adversos do celecoxibe (200 mg uma vez ao dia), com o diclofenaco (50 mg duas vezes ao dia). A taxa de interrupção do tratamento por efeitos adversos não teve diferença significativa, sendo de 31% para diclofenaco e 27% para celecoxibe, com p=0,22. A eficácia entre os dois medicamentos com relação à melhora dos sinais e sintomas é semelhante. No entanto, com celecoxibe houve menor proporção, estatisticamente significativa, de efeitos adversos cardiovasculares e renais (RRA=5,4% com IC 95% 0,4%- 10,4% com p=0,039) e hepáticos (RRA=6,3% com IC95% 3,4% - 9,2% com p=0,0001), bem como também menor redução da hemoglobina no grupo dos pacientes que fizeram uso do celecoxibe, quando comparados àqueles que usaram diclofenaco[40](A).

A despeito de sua retirada do mercado, os estudos realizados com o rofecoxibe mostraram um maior risco para úlcera gastroduodenal nos diferentes grupos etários, com maior risco entre aqueles com mais de 65 anos[93,94](A).

Ao analisar os efeitos adversos do etoricoxibe (60 mg/d), comparando-o com diclofenaco (150 mg/d), não foram verificadas diferenças significativas no alívio da dor, tanto com relação à idade quanto ao estado funcional[95](A).

Comparando naproxeno com rofecoxibe encontrou-se como fatores de risco para sangramento gastrointestinal a idade do paciente (> 65 anos), gravidade da doença e a presença de evento de sangramento prévio[96](A)[97](D).

No contexto geral, pode-se afirmar que apesar do uso dos AINHs no controle dos sintomas músculo-esquelético crônicos ser extremamente difundido, não se pode deixar de considerar que a grande maioria dos indivíduos que necessitam deste tratamento é idosa. Tendo em vista que os AINHs estão associados a aumento de efeitos adversos em todas as populações estudadas e os idosos, por si só, podem apresentar comorbidades relacionadas a tais eventos adversos, tais como aterotromboses, angina *pectoris*, hipertensão arterial sistêmica, anemias, alterações do trato gastrointestinal, o uso destes fármacos deve ser cuidadosamente monitorado e, de preferência, evitado em pacientes com dor crônica e que tenham mais de 65 anos[98,99](B).

Recomendação

Desta forma, pacientes com mais de 65 anos de idade são considerados de alto risco para vir a apresentar eventos adversos. Recomenda-se optar por analgésicos e não AINHs. Caso seja necessário o seu uso, deve-se planejar usá-lo pelo menor tempo possível e na dose já comentada, dando-se preferência aos isCOX-2 associados a altas doses de IBP[98,99](B).

10. Há interações medicamentosas que impossibilitam o uso de AINH na osteoartrite?

Já é conhecido de longa data, embora não haja estudos mais antigos a este respeito, que o uso concomitante de AINHs e agentes inibidores da agregação plaquetária pode resultar em diminuição da ação destes últimos. Sem dúvida, a maior importância é na associação com o uso de ácido acetilsalicílico em baixas doses, amplamente utilizada como profilaxia de eventos tromboembólicos, como já discutido anteriormente.

Na comparação de pacientes em uso de profilaxia secundária com ácido acetilsalicílico e uso concomitante com ibuprofeno, naproxeno ou lumiracoxibe, o único que mostrou interagir de forma antagônica com o ácido acetilsalicílico foi o ibuprofeno. Os achados sugerem que o ibuprofeno previne a inibição irreversível da agregação plaquetária feita pelo ácido acetilsalicílico, necessária para profilaxia vascular trombótica, o que foi posteriormente confirmado por outros trabalhos[47](D)[100](B).

Avaliando-se o efeito antiplaquetário de seis AINHs diferentes (ibuprofeno, indometacina, naproxeno, celecoxibe, ácido tiaprofênico, sulindac) verificou-se que todos, exceto o sulindac (não disponível no mercado brasileiro) e do celecoxibe, bloquearam o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico; enquanto que o naproxeno e o ácido tiaprofênico levam ao alargamento do tempo de agregação plaquetária (ação sinérgica)[101](B). Não há evidência clínica relevante de que o uso de AINHs, convencionais ou isCOX-2, possa atuar sobre a ação antiplaquetária da Warfarina.

Recomendação

O uso concomitante de ibuprofeno com ácido acetilsalicílico inibe sua ação antiplaquetária de forma antagônica e deve

ser evitada[100](B). O celecoxibe não bloqueia o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico. O naproxeno e o ácido tiaprofênico apresentam alargamento do tempo de agregação plaquetária quando usado com o ácido acetilsalicílico[101](B).

Conflito de interesse

Coimbra IB: Recebeu honorários por apresentação em conferência e para organizar atividade de ensino patrocinada pela empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos.

Referências

1. Todd C. Meeting the therapeutic challenge of the patient with osteoarthritis. J Am Pharm Assoc (Wash) 2002;42:74-82.

2. Schnitzer TJ. Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. J Pain Symptom Manage 2002;23(4 Suppl):S24-30.

3. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol 2000;151:488-96.

4. Vonkeman HE, Klok RM, Postma MJ, Brouwers JR, van de Laar MA. Direct medical costs of serious gastrointestinal ulcers among users of NSAIDs. Drugs Aging 2007;24:681-90.

5. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005;352:1071-80.

6. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092-102.

7. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006;332:1302-8.

8. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Eng J Med 2005;352: 1081-91.

9. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296:1633-44.

10. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:913-24.

11. FDA. US Food and Drug Administration: Drug Information.COX-2 selective (includes Bextra, Celebrex, and Vioxx) and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). [cited 2006 August 8, 2006]; Available from: http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/cox2/default.htm.

12. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. Ann Rheum Dis 2001;60:91-7.

13. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. Ann Rheum Dis 2005;64:544-8.

14. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. Osteoarthritis Cartilage 2005;13:20-7.

15. Warsi A, LaValley MP, Wang PS, Avorn J, Solomon DH. Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. Arthritis Rheum 2003;48:2207-13.

16. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. Osteoarthritis Cartilage 2007;15:981-1000.

17. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004;364:2021-9.

18. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2004;329:1317.

19. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2004;63:901-7.

20. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. Drugs 2000;60:555-74.

21. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. J Rheumatol 2004;31: 2002-12.

22. Miyatake S, Ichiyama H, Kondo E, Yasuda K. Randomized clinical comparisons of diclofenac concentration in the soft tissues and blood plasma between topical and oral applications. Br J Clin Pharmacol 2009;67:125-9.

23. Esparza F, Cobian C, Jiménez JF, Garcia-Cota JJ, Sanchez C, Maestro A, et al Topical ketoprofen TDS patch versus diclofenac gel: efficacy and tolerability in benign sport related soft-tissue injuries. Br J Sports Med 2007;41:134-9.

24. Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 1998;316:333-8.

25. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of

osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2004;329:324.

26. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001;345:1809-17.

27. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001;345:433-42.

28. Patrono C, Rocca B. Nonsteroidal antiinflamatory drugs: Past, present and future. Pharmacol Res 2009;59:285-9.

29. Zarraga IG, Schwarz ER. Coxibs and heart disease: what we have learned and what else we need to know. J Am Coll Cardiol 2007;49:1-14.

30. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study group.N Engl J Med 2000;343:1520-8.

31. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Lanas A, Morton DG, Riddell R, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. Lancet 2008;372:1756-64.

32. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention for the adenoma prevention with celecoxib (APC) Study Investigators. N Engl J Med 2005;352:1071-80.

33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br

34. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Rácz I, Dite P, Hajer J, et al. Celecoxib for the Prevention of Colorectal Adenomatous Polyps for the PreSAP Trial Investigators. N Engl J Med 2006;355:885-95.

35. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: Randomized Controlled Trial, JAMA 2000;284:1247-55.

36. ADAPT Research Group. Martin BK, Szekely C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JC, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trisl s naproxen and celecoxib. Arch Neurol 2008;65:896-905.

37. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). Rheumatology (Oxford) 2009;48:425-32.

38. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et

al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:665-74.

39. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety Analysis. Circulation 2008;117:2104-13.

40. Dahlberg LE, Holme I, Hoye K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. Scand J Rheumatol 2009;38:133-43.

41. Garcia-Rodríguez L, González-Perez A. Non-steroidal anti-inflamatory drugs and the risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. Lancet 2002;359:118-23.

42. Garcia-Rodríguez L. González-Perez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflamatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. BMC Medicine 2005;3:1-6.

43. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclooxygenase inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflamatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ 2005;330:1366-72.

44. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. Ann Rheum Dis 2007;66:764-70.

45. Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV, Ramanathan K, Verheugt FW, Chesebro JH, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healty subjects. J Am Coll Cardiol 2005;45:1295-301.

46. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, Mitchel EF Jr, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:1053-63.

47. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med 1999;106: 13S-24S.

48. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. J Clin Pharmacol 1991;31: 588-98.

49. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2

diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165:161-8.

50. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. JAMA 2006;296:1619-32.

51. Whelton A, Lefkowith JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. Kidney Int 2006;70:1495-502.

52. Gertz BJ, Krupa D, Bolognese JA, Sperling RS, Reicin A. A comparison of adverse renovascular experiences among osteoarthritis patients treated with rofecoxib and comparator non-selective non-steroidal anti-inflammatory agents. Curr Med Res Opin 2002;18:82-91.

53. Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, Haag KM, Manatunga AK, Mullin MA, et al. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. Am J Med Sci 1995;310:188-97.

54. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. Am J Epidemiol 2006;164:881-9.

55. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. Am J Med 2008;121:1092-8.

56. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363:2022-31.

57. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Arch Intern Med 1993;153:477-84.

58. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med 1994;121:289-300.

59. Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nicardipine. Am J Hypertens 1995;8:146-53.

60. Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. Am J Hypertens 2000;13:1161-7.

61. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflamatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. Eur J Heart Fail 2008;10:1102-7.

62. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2008;73:940-6.

63. Levin ML. Patterns of tubulo-intersticial damage associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Semin Nephrol 1988;8:55-61.

64. Stricher BHCH. Drug-induced hepatic injury. 2nd edition. Amsterdam: Elsevier Science;1992. apud in Aithal GP & Day CP.

65. Aithal GP, Day CP. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2007;11:563-75, vi-vii.

66. National Agency for Medicine (Finland). Available at:www.nam.fi/english/news/press releases/nimed.html. Accessed June 16, 2003. apud in Aithal GP & Day CP.

67. Maciá MA, Carvajal A, del Pozo JG, Vera E, del Pino A. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish Pharmacovigilance System. Clin Pharmacol Ther 2002;72:596-7.

68. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Gonzalez M. Fatal hepatitis associated with nimesulide. J Hepatol 2000;32:174.

69. Van Steenbergen W, Peeters P, De Bondt J, Staessen D, Büscher H, Laporta T, et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. J Hepatol 1998;29:135-41.

70. Schattner A, Sokolovskaya N, Cohen J. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. J Intern Med 2000;247:153-5.

71. Tan HH, Ong WM, Lai SH, Chow WC. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. Singapore Med J 2007;48:582-5.

72. Li F, Chordia MD, Huang T, MacDonald TL. In vitro nimesulide studies toward understanding idiosyncratic hepatotoxicity: diiminoquinone formation and conjugation. Chem Res Toxicol 2009;22:72-80.

73. Laurent S, Rahier J, Geubel AP, Lerut J, Horsmans Y. Subfulminant hepatitis requiring liver transplantation following ibuprofen overdose. Liver 2000;20:93-4.

74. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. Hepatology 1995;22:820-7.

75. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology 2005;129:512-21.

76. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. Hepatology 2005;42:481-9.

77. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. Dig Liver Dis 2006;38:33-8.

78. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. Hepatology 2001;33:123-30.

79. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology 2002;36:451-5.

80. Muñoz AE, Levi D, Podestá A, Gorín JM, González J, Bartellini MA, et al. Interferon-alpha 2b combined with daily ketoprofen administration improves virological response in chronic hepatitis C: a prospective and randomised trial. Gut 2000;46:427-31.

81. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care 2004;27 (Suppl 1):S72-3.

82. Hayashino Y, Hennekens CH, Kurth T. Aspirin use and risk of type 2 diabetes in apparently healthy men. Am J Med 2009;122:374-9.

83. Hommel E, Mathiesen E, Arnold-Larsen S, Edsberg B, Olsen UB, Parving HH. Effects of indomethacin on kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. Diabetologia 1987;30:78-81.

84. Nilsen L, Djoseland O, Rootwelt K, Berg KJ. Effects of short-term treatment with naproxen on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. Scand J Clin Lab Invest 1991;51:591-7.

85. Sinsakul M, Sika M, Rodby R, Middleton J, Shyr Y, Chen H, et al. A randomized trial of a 6-week course of celecoxib on proteinuria in diabetic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007;50:946-51.

86. Agrawal NM, Dajani EZ. Prevention and treatment of ulcers induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Assoc Acad Minor Phys 1992;3:142-8.

87. Dajani EZ, Agrawal NM. Selective COX-2 inhibitors and gastrointestinal mucosal injury: pharmacological and therapeutic considerations. J Assoc Acad Minor Phys 2000;11:28-31.

88. 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.

89. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:1411-8.

90. Williams PI, Hosie J, Scott DL. Etodolac therapy for osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 1989;11:463-70.

91. Furst DE, Kolba KS, Fleischmann R, Silverfield J, Greenwald M, Roth S, et al.

Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. J Rheumatol 2002;29:436-46.

92. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008;12:1-278, iii.

93. Hawkey CJ, Laine L, Simon T, Quan H, Shingo S, Evans J. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. Gut 2003;52:820-6.

94. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterology 1999;117:776-83.

95. Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D, et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. Curr Med Res Opin 2003;19:725-36.

96. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. Gastroenterology 2002;123:1006-12.

97. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999;340:1888-99.

98. Laine L, Wogen J, Yu H. Gastrointestinal health care resource utilization with chronic use of COX-2-specific inhibitors versus traditional NSAIDs. Gastroenterology 2003;125:389-95.

99. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. Am J Gastroenterol 1997;92:924-8.

100. Gengo FM, Rubin L, Robson M, Rainka M, Gengo MF, Mager DE, et al. Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. J Clin Pharmacol 2008;48:117-22.

101. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijne N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. Am J Cardiol 2008;101:1060-3.