

AINEs: eventos adversos e interações

Margarida Coutinho
28 de Fevereiro de 2019

Considerações gerais

- Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) representam uma das classes farmacológicas mais frequentemente utilizadas em todo o mundo
- Propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias

Considerações gerais

- Cerca de 7% das hospitalizações estão relacionadas com efeitos adversos a fármacos.
- De todas, 12% estão relacionadas com AINEs (efeitos GI, renais, neurológicos ou alérgicos).

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Considerações gerais

- Diversos factores aumentam o risco de efeitos adversos associados a AINEs:
 - ✓ a dose do fármaco
 - ✓ interações farmacológicas
 - ✓ comorbilidades do doente

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

AINEs: classificação

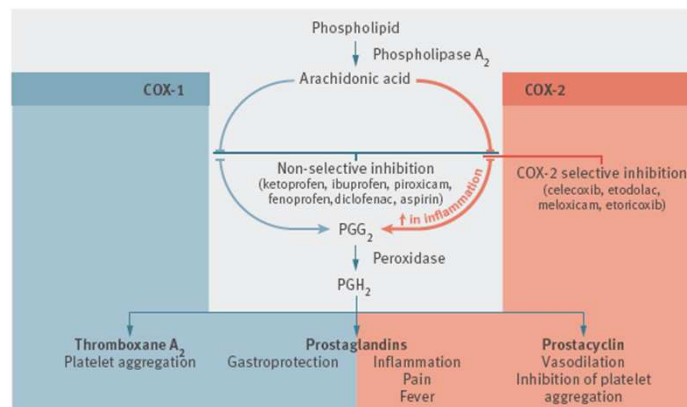
Table 1. Chemical classification of NSAIDs

Group	Example(s)
Salicylates	Acetyl salicylic acid, sulfasalazine
Propionic acid derivatives	Ibuprofen*, naproxen*, ketoprofen*, flurbiprofen, fenoprofen, Oxaprozin.
Pyranocarboxylic acids	Etodolac*
Heteroaryl acetic acid	Tolmetin, diclofenac, ketorolac*
Alkanones	Nabumetone
Indoleacetic, Indeneacetic acids	Indomethacin, sulindac, etodolac*
Oxicams	Piroxicam, meloxicam
Pyrrolopyrrole	Ketorolac*
Fenamates	Mefenamic acid, meclofenamic acid
Diaryheterocycles (COXIBs)	Rofecoxib, celecoxib, veldecoxib, paracoxib, etoricoxib, lumaricoxib

*Chiral molecule Adopted from reference (12) with modifications.

Sam Hariforoosh, Waheed Asghar and Fakhreddin Jamali . Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci 16(5) 821 - 847, 2013

AINEs: fisiopatologia



Richard O Day, Garry G Graham1. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). BMJ 2013;346:f3195

AINEs: efeitos adversos

- ✓ **Gastrointestinais**
- ✓ **Renais**
- ✓ **Cardiovasculares**
- ✓ **Hepáticos**
- ✓ **Anafilaxia e alergia**
- ✓ **Pulmonares**
- ✓ **Hematológicos**
- ✓ **Neurológicos**
- ✓ **Dermatológicos**
- ✓ **Oftalmológicos**
- ✓ **Músculo-esqueléticos**

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Daniel H. Solomon. Overview of selective Cox-2 inhibitors. UpToDate, Jun 2018

Efeitos GI (trato superior): AINEs não seletivos

- **Ocorrência em 15 a 60% dos indivíduos**
 - ✓ Dispepsia (desconforto epigástrico, enfiamento)
 - ✓ Náuseas
 - ✓ Pirose
 - ✓ Úlcera péptica
 - ✓ Hemorragia digestiva

Sam Hariforoosh, Waheed Asghar and Fakhreddin Jamali . Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci 16(5) 821 - 847, 2013

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Efeitos GI (trato superior):

Anti-inflammatory and Upper Gastrointestinal Effects of Celecoxib in Rheumatoid Arthritis A Randomized Controlled Trial

JAMA, November 24, 1999—Vol 282, No. 20

Características do estudo:

- **Objetivo:** avaliação da eficácia e do impacto GI do celecoxib, comparativamente c/ AINEs convencionais
- **Desenho:** randomizado, multicêntrico, controlado por placebo e duplamente cego
- **Amostra:** 688 doentes com AR

Características do estudo:

- **Randomização:**

celecoxib (100, 200 ou 400 mg, 2id)

naproxeno (500 mg ,2id)

placebo

- **Outcomes:**

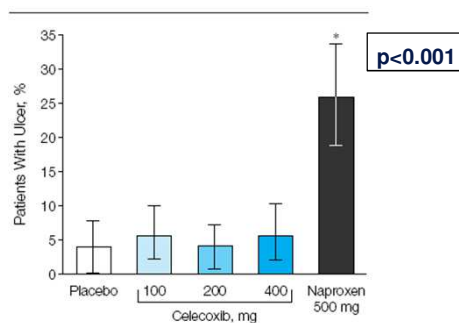
melhoria dos sinais e sintomas articulares

segurança GI (EDA antes e após o tratamento)

- **Duração:** 12 semanas

Resultados:

Figure 4. Incidence of Gastroduodenal Ulcers Over 12 Weeks of Treatment



- Celecoxib (todas as doses) e naproxeno melhoraram, significativamente, os sinais e sintomas da artrite (vs placebo)
- A incidência de úlceras gastroduodenais em doentes sob celecoxib foi inferior à dos doentes sob naproxeno (**p<0.001**)

Efeitos GI (trato inferior):

As lesões intestinais são comuns, mas a proporção de doentes que desenvolve sintomas clinicamente importantes é pequena.

- ✓ Hemorragia (a partir de úlcera)
- ✓ Síndrome de malabsorção
- ✓ Anemia ferropénica
- ✓ Obstrução intestinal (2ª a estenoses)
- ✓ Colite (diarreia aquosa ou sanguinolenta)
- ✓ Abdómen agudo (pós-perfuração)

Louis Michael Song. NSAIDs: adverse effects on the distal small bowel and colon. UpToDate, Jun 2018

Efeitos GI (trato inferior):

Lower Gastrointestinal Events in a Double-Blind Trial of the Cyclo-Oxygenase-2 Selective Inhibitor Etoricoxib and the Traditional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Diclofenac

LOREN LAINE,* SEAN P. CURTIS,‡ MICHAEL LANGMAN,§ DENNIS M. JENSEN,|| BYRON CRYER,¶ AMARJOT KAUR,‡ CHRISTOPHER P. CANNON#

GASTROENTEROLOGY 2008;135:1517-1525

Características do estudo:

- **Objetivo:** avaliação da ocorrência de eventos clínicos *major* do trato GI inferior
- **Desenho:** randomizado, controlado
- **Amostra:** 34701 doentes (com OA ou AR)
- **Randomização:**
etoricoxib (60 ou 90 mg/dia) vs diclofenac (150 mg/dia)
- **Duração:** 18M

Resultados:

Table 3. Patients With Lower GI Clinical Events

	Etoricoxib (n = 17,412)		Diclofenac (n = 17,289)		Hazard ratio (95% CI)
	n (%)	Rate ^a	n (%)	Rate ^a	
Primary lower GI end point of bleeding, perforation, and obstruction					
Confirmed events	84 (0.48)	0.32	96 (0.56)	0.38	0.84 (0.63–1.13)
All investigator-reported events	109 (0.63)	0.41	138 (0.80)	0.54	0.76 (0.59–0.98)
Lower GI end point of bleeding, perforation, obstruction, diverticulitis, and ulcer					
Confirmed events	95 (0.55)	0.36	108 (0.62)	0.43	0.85 (0.64–1.12)
All investigator-reported events	122 (0.70)	0.46	156 (0.90)	0.61	0.75 (0.59–0.95)

^aEvents per 100 patient-years.

- Ocorrência de eventos GI *major* numa proporção semelhante nos 2 grupos (0.32 vs 0.38, por 100 doentes/ano)

Efeitos GI (trato inferior):

- Quando considerados em conjunto, os estudos sugerem que os inibidores selectivos da COX-2 não são inteiramente protetores contra eventos clinicamente importantes do tracto GI inferior.

Louis Michael Song. NSAIDs: adverse effects on the distal small bowel and colon. UpToDate, Jun 2018

AINEs e risco de toxicidade GI

- **O risco ↑ na presença de 1 ou mais dos seguintes fatores:**
 - ✓ história de evento GI prévio (úlceras; hemorragia)
 - ✓ idade > 65A
 - ✓ dose elevada de AINE
 - ✓ uso concomitante de glucocorticóide
 - ✓ uso de anti-agregantes plaquetares ou de anticoagulantes
 - ✓ uso crónico de AINE
 - ✓ infeção H. pylori (não tratada)
 - ✓ uso concomitante de inibidores selectivos recap. serotonina

Efeitos Renais: AINEs não seletivos e seletivos

- **Ocorrem em 1-5% dos indivíduos**
 - ✓ Insuf. renal aguda (2ª a vasoconstrição renal)
 - ✓ Agravamento de HTA
 - ✓ Alts. do equilíbrio hidroelectrolítico (↑ K⁺; ↓ Na⁺)
 - ✓ Edema periférico
 - ✓ Insuf. renal crónica (2ª a necrose papilar)
 - ✓ Risco ↑ de Ca células renais (+ com AINEs não seletivos)

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018
Daniel H. Solomon. Overview of selective Cox-2 inhibitors. UpToDate, Jun 2018

AINEs e risco de toxicidade renal

- **Risco aumentado de Insuf. Renal Aguda se:**
 - ✓ Doença glomerular pré-existente
 - ✓ Insuficiência renal
 - ✓ Hipercalcémia
 - ✓ Estados de depleção de volume efetivo (ex: IC)
 - ✓ Estados de depleção real de volume (perdas GI)

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Efeitos Cardiovasculares: AINEs não seletivos e seletivos

- Os AINEs estão associados a um risco aumentado de eventos CV adversos.
- O risco de eventos está aumentado em doentes com ou sem patologia cardiovascular.

Daniel. H. Solomon. NSAIDs: adverse cardiovascular effects. UpToDate, Jan 2019

Efeitos Cardiovasculares: AINEs não seletivos e seletivos

- **Os eventos adversos mais importantes incluem:**
 - ✓ enfarte agudo do miocárdio (↓ prostaciclina)
 - ✓ AVC
 - ✓ morte cardiovascular
 - ✓ insuf. cardíaca (de novo ou descompensação)
 - ✓ aumento da TA
 - ✓ fibrilhação auricular (↓ prostaciclina)
 - ✓ tromboembolismo venoso

Daniel. H. Solomon. NSAIDs: adverse cardiovascular effects. UpToDate, Jan 2019

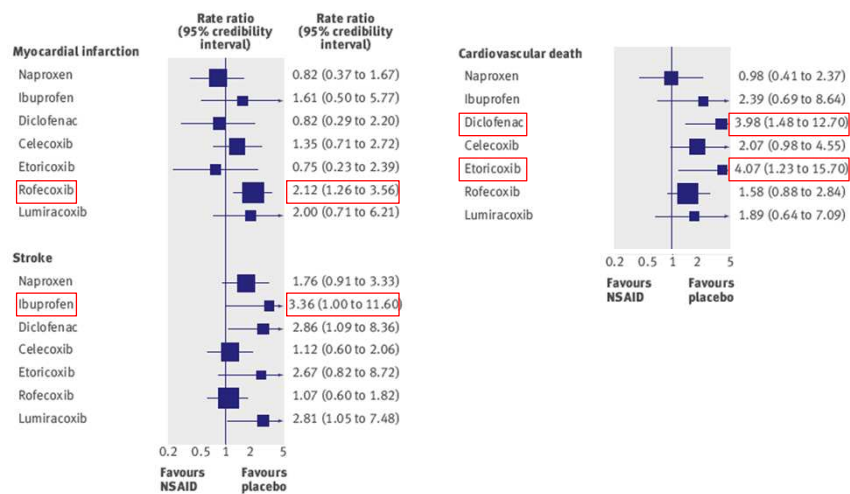
Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis

Sven Trelle, senior research fellow,^{1,2} Stephan Reichenbach, senior research fellow,^{1a} Simon Wandel, research fellow,¹ Pius Hildebrand, clinical reviewer,³ Beatrice Tschannen, research fellow,¹ Peter M Villiger, head of department and professor of rheumatology,⁴ Matthias Egger, head of department and professor of epidemiology and public health,¹ Peter Juni, head of division and professor of clinical epidemiology^{1,2}

BMJ 2011;342:c7086

- 31 RCT
- 116 429 doentes

Resultados: AINE versus placebo



AINEs e risco de eventos cardíacos adversos:

- **Risco aumentado se:**
 - ✓ patologia cardiovascular prévia
 - ✓ história de patologia inflamatória sistémica
 - ✓ idade avançada
 - ✓ género masculino
 - ✓ dose elevada

Daniel. H. Solomon. NSAIDs: adverse cardiovascular effects. UpToDate, Jan 2019

Sam Harirforoosh, Waheed Asghar and Fakhreddin Jamali . Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory

Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci 16(5) 821 - 847, 2013

Efeitos Hepáticos: AINEs não seletivos

- ✓ ↑ transaminases (transitório, ligeiro e reversível)
- ✓ Lesão hepática aguda
 - incid. 3.7 casos/100.000 indiv
 - não previsível pelo ↑ transaminases
 - ++ com sulindac
- ✓ Falência hepática (rara)
- ✓ Hepatite crónica auto-imune (++ com diclofenac)

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Quando suspeitar de toxicidade hepática?

- ↑ transaminases (superior a 3× o limite superior da N)
- ↓ nível sérico de albumina
- ↑ do INR



descontinuar o fármaco potencialmente agressor!

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Anafilaxia e alergia: AINEs não seletivos

- **Reação imunológica mediada por IgE**
- **Os sintomas incluem:**
 - ✓ angioedema
 - ✓ urticária
 - ✓ prurido generalizado
 - ✓ taqui ou bradicardia
 - ✓ hipotensão
 - ✓ cefaleia
 - ✓ náuseas e vômitos

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Efeitos Pulmonares: AINEs não seletivos

- Raros (contudo, a incidência é desconhecida)
 - ✓ **Broncospasmo:**
pode ser severo
resultante da inibição da COX-1
 - ✓ **Infiltrados pulmonares com eosinofilia:**
muito raro
clínica: febre, dispneia, tosse
infiltrados pulmonares (rx) e eosinofilia periférica

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Efeitos Hematológicos: AINEs não seletivos

- **Risco de hemorragia**
inibição da COX-1 e da função plaquetar
interações farmacológicas
- **Neutropenia**
ocorrência em <1%
++ com fenilbutazona e indometacina
- **Anemia aplástica**
++ com fenilbutazona e indometacina

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

AINEs e risco de toxicidade hematológica

- **Doentes com alterações plaquetares**

trombocitopenia (<50.000/ul)

D. Von Willebrand

urémia

- **Período pré-operatório**

suspensão do AINE por período igual a 4-5

vezes a semivida do fármaco

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Efeitos Neurológicos: AINEs não seletivos

- ✓ Cefaleia (++) com indometacina)

- ✓ Psicose

- ✓ Disfunção cognitiva

} ++ indometacina e idosos

- ✓ Meningite asséptica (++) naproxeno e ibuprofeno)

- ✓ Acufenos

- ✓ Diminuição da acuidade auditiva

} ++ salicilatos

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Efeitos Dermatológicos: AINEs não seletivos

- **Ocorrência em 1-2% dos indivíduos**
 - ✓ Urticária
 - ✓ Erupção fixa
 - ✓ *Rash* morbiliforme
 - ✓ Pseudoporfiria (++ derivados ác.propiónico)

 - ✓ Necrólise epidérmica tóxica
 - ✓ Sd. Stevens-Johnson
- } ++ piroxicam e tenoxicam

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Efeitos Oftalmológicos: AINEs seletivos

- ✓ Cegueira irreversível
- ✓ ↓ temporária da acuidade visual
- ✓ Cromatopsia



51 casos reportados

Daniel H. Solomon. Overview of selective Cox-2 inhibitors. UpToDate, Jun 2018

Efeitos Músculo-esqueléticos: AINEs não seletivos e seletivos

- **Potencial efeito na consolidação de fraturas:**
 - risco ligeiro de não consolidação
 - relação causal ainda não comprovada

- **Potencial efeito na cicatrização de lesões tendinosas:**
 - estudos em modelos animais

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

AINEs e interações

AINEs não seletivos e Interações

- **Anti-agregantes plaquetares**
(aspirina ou clopidogrel)
- **Anticoagulantes**
(varfarina e outros antagonistas da vit. K, heparina, inibidores do fator Xa)
- **Inibidores seletivos da recapt. da serotonina**

Daniel. H. Solomon. Nonselective NSAIDs. Overview of adverse effects. UpToDate, Jun 2018

Take Home Messages

- Os AINEs apresentam uma grande variedade de efeitos adversos.
- As principais complicações associadas a estes fármacos afetam os sistemas GI, renal e cardiovascular.
- O risco de efeitos adversos associa-se à dose e características do fármaco, interações farmacológicas e comorbilidades do doente.



Obrigada!