



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**JOSÉ DIOGO DUTRA BACALHAU**

***ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES NO CONTROLO DA  
DOR DO DOENTE IDOSO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO

DRA. ANA RITA GARCIA NOGUEIRA

MARÇO DE 2017

# Índice

Resumo.....	2
Abstract .....	3
Introdução.....	4
Metodologia .....	6
Dimensão do problema e aspetos epidemiológicos.....	7
Algumas particularidades do idoso .....	10
Mecanismos da dor.....	11
Mecanismos de ação dos AINEs .....	15
Farmacocinética e farmacodinâmica dos AINEs .....	17
Reações adversas dos AINEs .....	20
Efeitos Gastrointestinais .....	20
Efeitos Renais .....	23
Efeitos Cardiovasculares.....	24
Efeitos no SNC .....	26
Outros efeitos adversos .....	27
Interações medicamentosas .....	28
Estratégias para a prescrição de AINEs no doente idoso .....	30
Alternativas à terapêutica oral com AINEs.....	32
Discussão e Conclusão .....	34
Bibliografia.....	35

## **Lista de Abreviaturas**

AINE – anti-inflamatório não esteróide

AR – artrite reumatóide

ARA – antagonista dos recetores de angiotensina

AVC – acidente vascular cerebral

COX – cicloxigenase

EAM – enfarte agudo do miocárdio

HTA – hipertensão arterial

IBP – inibidor da bomba de protões

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

OTC – *over the counter*

PAD – patologia articular degenerativa

SNC – sistema nervoso central

## **Resumo**

**Introdução:** Os AINEs são fármacos amplamente utilizados e com eficácia inegável. Pela confiança que transmitem, são por vezes usados quando existem contraindicações, com ou sem conhecimento médico. Este problema toma proporções maiores na população idosa, já intrinsecamente fragilizada.

**Objetivo:** Este trabalho tem como objetivo alertar para as particularidades da prescrição de AINEs no controlo da dor do doente idoso.

**Materiais e Métodos:** Foi feita uma pesquisa na PubMed e ClinicalKey com os termos “NSAID”, “aged”, “aging”, “elderly”, “pain”, “treatment”, “guideline”, “drug interaction”, “adverse drug reaction”, isoladamente ou combinadas. Foi selecionada a bibliografia publicada a partir de 2006, aceitando-se os artigos referentes a Portugal publicados a partir de 2001.

**Resultados:** Os AINEs têm reações adversas conhecidas a nível gastrointestinal, renal, cardiovascular e SNC. Possuem interações medicamentosas com agentes anticoagulantes, anti-agregantes plaquetares, IECAs, entre outros. Além disso, apresentam farmacocinética e farmacodinâmica alteradas no idoso, muitas vezes polimedicado. A taxa de reações adversas ao medicamento, de complicações e internamentos hospitalares decorrentes das mesmas é maior que na restante população. A escolha do fármaco e a proteção gástrica reduz a morbidade.

**Conclusão:** Recomenda-se a escolha do AINE com base no risco gastrointestinal, começando pelas doses terapêuticas mais baixas e num período o mais reduzido possível; se necessário, associar IBP. É importante educar o doente e sensibilizar os profissionais de saúde para a ocorrência de eventos adversos nestes doentes.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatórios não esteróides; idoso; dor; controlo; orientação.

## **Abstract**

**Introduction:** NSAIDs are widely used and have undeniable effectiveness. By the trust they convey, they are sometimes used even though contraindications might be present, with or without medical approval. This problem takes on greater proportions given that the elderly population is intrinsically fragile.

**Objective:** This paper is aimed to alert to the particularities of the prescription of NSAIDs in pain management of the elderly patient.

**Materials and Methods:** A search was made in the PubMed and ClinicalKey databases using the terms “NSAID”, “aged”, “aging”, “elderly”, “pain”, “treatment”, “management”, “guideline”, “drug interaction”, “adverse drug reaction” alone or in combination. We chose the bibliography published since 2006, accepting the articles referring to Portugal from 2001.

**Results:** NSAIDs have known adverse drug reactions in the gastrointestinal, renal, cardiovascular and CNS levels. They interact with anticoagulants, antiplatelet agents, ACE inhibitors, among others. In addition, pharmacokinetics and pharmacodynamics are altered in the elderly, who are often polymedicated. The rate of adverse drug reactions, complications and hospitalizations resulting from its use are higher than in the rest of the population. Drug choice and gastric protection reduces morbidity.

**Conclusion:** It is recommended to choose the NSAID based on gastrointestinal risk, starting with the lowest dose and for the shortest time as possible; if necessary, associate PPI. It is important to educate and raise patients’ and health professionals’ awareness of the occurrence of adverse events in these cases.

**Keywords:** Anti-inflammatory agentes, non-steroidal; aged; pain; pain management; guideline.

## Introdução

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são uma classe de fármacos com ação antipirética, analgésica e anti-inflamatória extensamente utilizados no controlo da dor crónica e estados inflamatórios como neoplasias, artrite reumatóide (AR) e patologia articular degenerativa (PAD), bem como na dor aguda na sequência de trauma cirúrgico, cefaleia e lesões musculoesqueléticas. O tratamento da dor crónica da PAD, uma das principais causas de incapacidade a nível mundial<sup>1</sup>, e AR incluem tipicamente AINEs na sua abordagem farmacológica inicial, quer sejam orais ou tópicos, precedendo terapêuticas mais agressivas como as infiltrações intra-articulares e cirurgia. Em muitos casos, há já o uso prévio de fármacos *over the counter* (OTC), como o paracetamol ou mesmo AINEs, antes da consulta do médico, por vezes aconselhados por outros profissionais de saúde<sup>2</sup>. Os opióides são outra classe de medicamentos passíveis de uso para o controlo da dor crónica, mas podem não ser bem tolerados, sobretudo na população idosa<sup>3</sup>.

Assim, os AINEs são uma das classes de medicamentos mais comumente utilizadas e o seu uso parece aumentar com a idade<sup>4</sup>, tal como a incidência de afeções degenerativas.

A prescrição de AINEs representa grande parte de todas as prescrições nos quadros de dor, chegando aos 79% na Suécia<sup>5</sup> e aproximadamente 98 milhões de prescrições nos Estados Unidos da América<sup>6</sup> em 2012.

No entanto, apesar da sua eficácia comprovada, o uso prolongado de AINEs é uma das principais causas de morbilidade associadas a fármacos<sup>6</sup>, sobretudo na população idosa que apresenta outras patologias que requerem medicação concomitante conhecida por interagir com estes analgésicos, nomeadamente a aspirina, os anticoagulantes, antidepressivos e anti-hipertensores<sup>7</sup>. É necessário avaliar os fatores de risco destes doentes e de todos os outros,

como história de úlcera péptica, enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca ou alterações da função renal<sup>1</sup>. Desta forma, são conhecidas algumas orientações para o controlo da dor usando estes fármacos, no entanto o excesso de zelo pode tornar-se incompatível com o seu uso.

Há evidência de que os AINEs têm vindo a ser prescritos e usados de forma menos correta<sup>4,6</sup>, problema que é exacerbado com o uso *over the counter* (OTC) inerente à grande disponibilidade desta classe de fármacos.

Este trabalho foi realizado com o intuito de alertar todos aqueles interessados no assunto para as particularidades do uso e prescrição de AINEs no idoso.

## Metodologia

A bibliografia revista foi selecionada através de uma pesquisa nas bases de dados da PubMed e ClinicalKey. Os termos usados foram: “NSAID”, “aged”, “aging”, “elderly”, “pain”, “treatment”, “management”, “guideline”, “drug interaction”, “adverse drug reaction”, isoladamente ou combinadas. Foram selecionados artigos e livros publicados a partir de 2006, abrindo exceção para aqueles referentes ao panorama nacional português, aceitando-se os publicados a partir de 2001. Quando relevantes para o tema, foram também consultados artigos da bibliografia dos inicialmente lidos.

Foi ainda consultado o prontuário terapêutico *on-line* (versão atualizada em 2016) em <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php> e a 11ª edição em papel do mesmo quando necessário.



## **Dimensão do problema e aspetos epidemiológicos**

Estudos epidemiológicos nos EUA mostram que, em 2006, 19% da população comprou AINEs com alguma regularidade e que o seu uso diário em instituições atingia cerca de 10% dos habitantes e, no Reino Unido, cerca de 15% dos idosos eram consumidores diários de AINEs no virar do século<sup>6</sup>. Mais recentemente, na Suécia, foram prescritos fármacos desta classe para uso prolongado a 17% das pessoas com idade superior a 65 anos<sup>7</sup>, não sendo quantificável o uso OTC; além disso, mais de 30% desta população utilizava concomitantemente antitrombóticos e 12% das mulheres tomavam inibidores seletivos da recaptção da serotonina.

Os AINEs são dos principais responsáveis pela admissão hospitalar de idosos na sequência dos seus efeitos secundários<sup>6</sup>. Segundo um estudo prospetivo de 2008 realizado com dados de uma unidade geriátrica de um hospital italiano, 23,5% das admissões de doentes com mais de 65 anos foram devidas a efeitos desta classe, seguidos de 20,6% pela toma de varfarina, 13,7% pela aspirina, 12,7% pela digoxina, 3,9% pela amiodarona, 3,9% pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, 2,9% por analgésicos simples e 2,9% por antibióticos<sup>8</sup>.

O problema da toxicidade é agravado pelo facto de o uso de AINEs ser muito pouco controlado, estando altamente disponíveis e sem necessidade de receita médica em muitos países<sup>9</sup>, incluindo Portugal. Por demonstrarem uma eficácia incontestável como analgésicos e anti-inflamatórios de ação relativamente rápida, os doentes sentem-se motivados a usar estes fármacos, mesmo com contraindicações conhecidas ou complicações prévias<sup>10</sup>. Em muitos casos nunca chega a ser consultado nenhum profissional de saúde, que, desde que devidamente informado, poderia identificar fatores de risco ou sinais iniciais de toxicidade<sup>10</sup>. Um estudo feito nos Países Baixos com dados de uma unidade de cuidados primários colhidos

ao longo de 10 anos mostrou que aproximadamente 10% das prescrições de AINEs foram para utentes com fatores de risco para eventos renais, gastrointestinais ou cardiovasculares<sup>11</sup>. Outro estudo da mesma região geográfica demonstrou que, da população seguida por clínicos gerais, 30% utilizava AINEs OTC, sendo que 13% deles apresentava fatores de risco<sup>12</sup>. As conclusões daqui retiradas devem ser salvaguardadas por se tratarem de estudos com população reduzida, não deixando, no entanto, de ser ilustrativos do problema. Já um estudo de base populacional australiano realizado com mais de 3000 adultos concluiu que 20% dos doentes com patologia cardiovascular, 16% com hipertensão e 15,9% com patologia renal tomavam AINEs regularmente<sup>10</sup>.

É de salientar que o problema do uso OTC destes fármacos não traduz a duração do tratamento efetuado. Geralmente entende-se por tratamento prolongado o uso do fármaco durante mais de 3 meses<sup>6</sup>. Trabalhos demonstram que mesmo que consideremos o uso superior a uma semana como tratamento prolongado, menos de 10% da população se diz preocupada<sup>12</sup>. Ainda assim, 93% das compras de AINEs sem receita médica são em quantidades que nunca excederiam o uso diário para duas semanas, chegando a durar cerca de 2 anos<sup>9</sup>.

Será necessário ter em consideração alguns aspetos relativamente aos padrões de uso reais dos AINEs OTC. Se considerarmos que são utilizados para situações agudas e por períodos não superiores a 7 dias, o risco de hemorragia do tubo digestivo é o mesmo que o da restante população<sup>13</sup>. Teremos de ter algum cuidado em extrapolar resultados de estudos, uma vez que a maioria considera o uso prolongado de AINEs sem proteção gástrica como meio de comparação<sup>6</sup>. Desta forma, as precauções baseadas na evidência epidemiológica deverão levar à conclusão que os efeitos adversos destes medicamentos dependem da medicação individual. Em vez de parar com o uso de AINEs para mitigar a ocorrência de efeitos indesejados, limitar

a dose e a duração do tratamento poderá ser mais apropriado<sup>1</sup>. Será de grande importância que o médico assistente tenha a noção de que os seus doentes poderão recorrer a medicação não prescrita, informando-os dos riscos e aconselhando-os devidamente<sup>9</sup>. Esta noção toma ainda maior importância quando estamos perante doentes de risco com necessidade de tratamento prolongado, como os idosos com patologia reumática, sendo necessário avaliar as alternativas possíveis<sup>6</sup>.

## Algumas particularidades do idoso

O envelhecimento é um processo dinâmico em que o organismo sofre uma série de alterações morfológicas e funcionais, conferindo-lhe algumas características que o distinguem do organismo de um indivíduo adulto jovem.

O coração do idoso é anatómica e fisiologicamente distinto de um coração jovem. É um órgão de maiores dimensões, paredes espessadas, menos miócitos e mais fibrose, fazendo com que a reserva cardíaca seja menor<sup>14</sup>.

Por outro lado, verifica-se uma diminuição da massa hepática no idoso, bem como o fluxo sanguíneo hepático, condicionando uma redução geral na *clearance* dos fármacos<sup>15</sup>.

Também o rim diminui de tamanho e volume e apresenta menos 30 a 50% dos glomérulos quando comparado com o rim de um adulto jovem. Há, portanto, uma maior facilidade na instalação de quadros de insuficiência renal<sup>14</sup>.

O doente idoso apresenta, assim, uma maior vulnerabilidade ao *stress* e uma menor capacidade de adaptação. Tem um risco 2 a 3 vezes superior de vir a apresentar reações adversas a medicamentos<sup>14</sup>, sofrendo mais com as consequências das iatrogenias, muitas vezes relacionada com a polimedicação a que está sujeito<sup>15</sup>.

## Mecanismos da dor

A dor é, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de uma tal lesão. É um mecanismo fisiológico adaptativo importante para a sobrevivência e bem-estar. É geralmente descrita como nociceptiva ou neuropática, sendo a primeira o resultado da ativação dos neurónios nociceptores (sinalizadores da dor) em resposta a um estímulo nocivo e a segunda resultante de agressões no trajeto de condução nervosa ou alterações do seu processamento no SNC<sup>16</sup>.

Existe um processo fisiológico para o aparecimento da dor que compreende a deteção do estímulo nocivo, transmissão do sinal, modulação e expressão. Cada uma destas fases consiste numa oportunidade para a intervenção terapêutica mediante a natureza da agressão inicial<sup>17</sup>, como é exemplificado na Figura 1.

Os neurónios nociceptores integram o sistema somatossensorial e possuem terminações nervosas específicas para detetar estímulos mecânicos, térmicos e químicos<sup>18</sup>. Possuem um limiar de ativação que apresenta uma grande variação entre indivíduos, sendo que estímulos idênticos podem levar a dor intensa numa determinada pessoa e dor ligeira a moderada noutra. Esse limiar pode ser modulado por mediadores químicos como as prostaglandinas, os leucotrienos, monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), tromboxanos, entre outros<sup>17</sup>. Substâncias exógenas como os AINEs e os anestésicos locais apresentam efeito a este nível<sup>17</sup>.

A informação captada é transmitida pelos nervos periféricos até aos gânglios espinhais, depois integrados nos feixes dorsais ascendentes da medula espinhal, mais especificamente nos cornos posteriores da medula cinzenta<sup>19</sup>. Esta região do SNC funciona

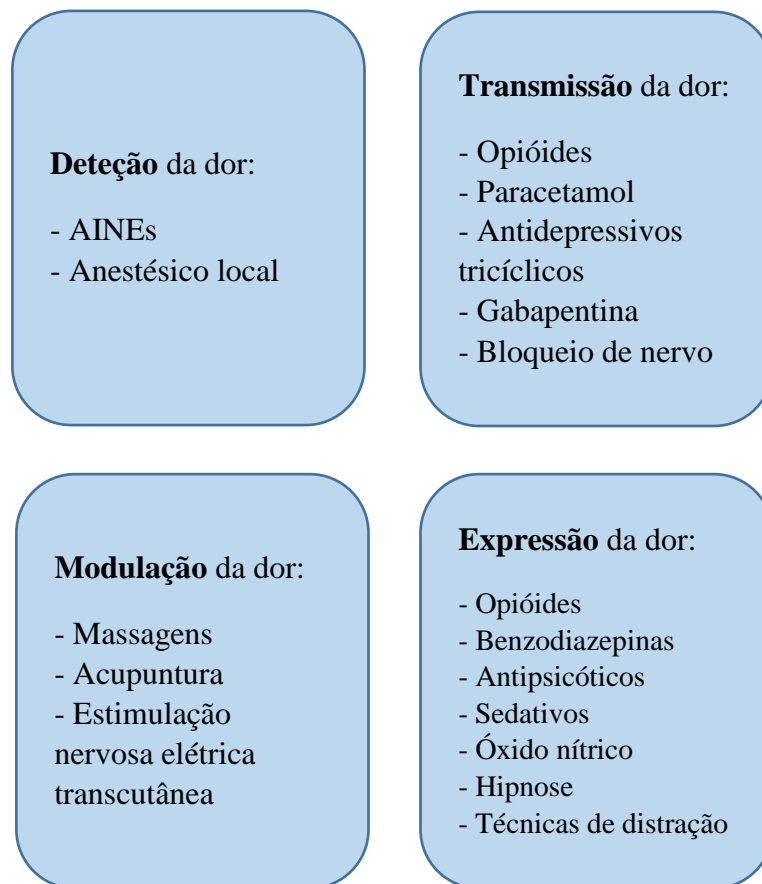
como um centro de processamento inicial da informação aferente dos tecidos (vísceras, músculos, ossos, pele, etc.), distinguindo os estímulos inócuos dos nociceptivos. Os feixes nervosos ascendem até ao cérebro, onde a informação é processada<sup>19</sup>. Lesões nas vias de condução poderão levar a dor do tipo neuropático, percebida como um formigueiro, queimadura ou choque elétrico<sup>17</sup>.

Os impulsos dos nociceptores são modulados depois por sinais eletroquímicos trazidos do córtex frontal, sistema límbico, hipotálamo, sistema reticular e *locus ceruleus* por feixes descendentes que formam os funículos dorsolaterais na medula<sup>19</sup>. Vários neurotransmissores estão envolvidos na transmissão deste sinal, como a serotonina, noradrenalina e substância P<sup>20</sup>. Este sistema é conhecido como sistema analgésico endógeno e a sua fisiopatologia não é totalmente conhecida, mas acredita-se que seja o responsável pelos efeitos observados no placebo, acupuntura e na estimulação nervosa elétrica transcutânea<sup>17</sup>.

Por outro lado, pode ocorrer antes uma exacerbação do estímulo nociceptivo devido a alterações no sistema de transmissão do sinal, fenómeno chamado de sensibilização central<sup>3</sup>. Várias substâncias estão associadas a este fenómeno, como óxido nítrico, glutamato, substância P, aspartato, prostaglandinas, leucotrienos, noradrenalina e serotonina, estando relacionado com alterações degenerativas e traumáticas da medula espinhal e tronco cerebral<sup>17</sup>.

A expressão da dor dependerá de todo o processo acima descrito, sendo grande a variação interpessoal. A dor tem um carácter muito subjetivo, sendo influenciada pela expectativa cultural, personalidade, experiência prévia e estado emocional subjacente<sup>17</sup>. A percepção da dor será grandemente influenciada pelo controlo destes fatores por intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Um exemplo é o efeito dos opióides em doses baixas a nível central, que possuem efeito na interpretação cognitiva e emocional à dor, não tanto na

transmissão do sinal<sup>20</sup>. Técnicas como a distração e a hipnose podem mitigar a percepção da dor e aumentar a tolerância à mesma. Alterações na forma como o indivíduo experiencia a dor baseadas em experiências prévias e comportamentos aprendidos são chamados de sensibilização cognitiva<sup>17</sup>.



**Figura 1.** Alvos terapêuticos para o controle da dor. Adaptado de Miner *et al.* (2014).

Entendendo então a fisiopatologia da dor, percebemos que a dor aguda resulta da ativação deste sistema e é geralmente autolimitada no tempo. É importante para alertar o indivíduo para a existência de uma doença ou lesão. Se esta dor persistir por um longo período de tempo, podendo ou não manter as suas características, passamos a estar perante um quadro de dor crónica<sup>17</sup>. Não existe um período de tempo estabelecido para esta passagem, mas 3 meses são amplamente aceites como fronteira<sup>6</sup>. O que muitas vezes acontece é que o estímulo inicial da dor já foi retirado e a dor permanece. Isto prova que a fisiopatologia da dor

não é um processo totalmente conhecido e estanque, mas antes que existe uma certa plasticidade bioquímica dos circuitos envolvidos que envolve processos físicos e psicossociais<sup>16</sup>. A dor crónica pode ser devida a processos de cura ou adaptativos ineficazes e pode permanecer por meses, anos ou até ao final da vida<sup>3</sup>. A Tabela 1 constata algumas diferenças entre a dor aguda e a dor crónica.

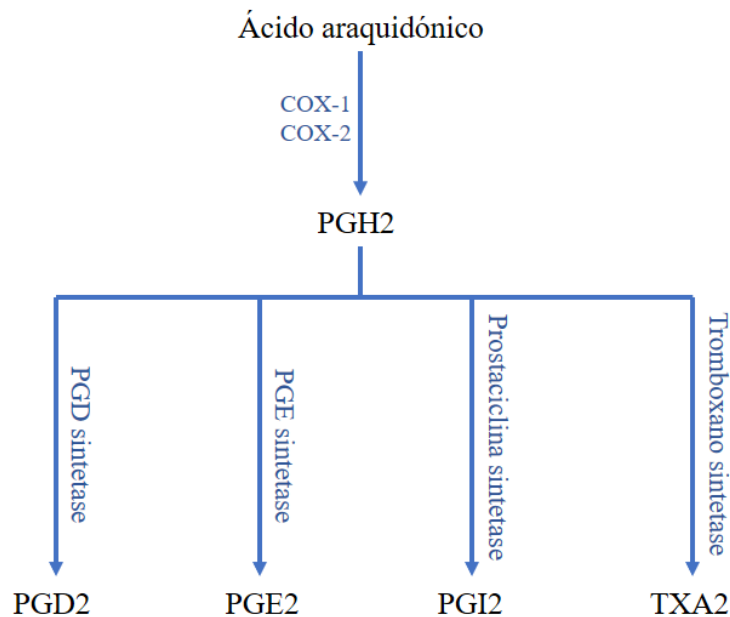
**Tabela 1.** Dor Aguda *versus* Dor Crónica.

	<b>DOR AGUDA</b>	<b>DOR CRÓNICA</b>
<b>Estímulo inicial</b>	Presente e identificável.	Presente sem possibilidade de retirada, ausente ou não identificável.
<b>Relação com a cura</b>	Recuperação expetável; dor melhora com a retirada do estímulo ou processo curativo da lesão.	Recuperação imprevisível ou não esperada, mesmo com retirada do estímulo.
<b>Efeitos psicossociais</b>	Limitado à reação aguda.	Efeitos negativos inerentes à doença e ao estado crónico de dor.
<b>Tratamento</b>	Analgesia (e imobilização se necessário).	Abordagem dos aspetos psicossociais e analgesia.



## Mecanismos de ação dos AINEs

Estes fármacos possuem ação antipirética, analgésica e anti-inflamatória, requerendo doses cada vez superiores consoante o efeito desejado, respetivamente<sup>21</sup>. Exercem o seu efeito benéfico pela inibição das cicloxigenases (COX) 1 e 2, enzimas com um importante papel na cascata do ácido araquidónico, atuando no substrato proveniente da degradação dos fosfolípidos de membrana aquando da agressão e gerando prostaglandina H2 (PGH2), depois transformada em vários outros compostos, como prostaglandina E2 (PGE2), prostaglandina D2 (PGD2), prostaciclina (PGI2) e tromboxano (TXA2), exemplificado na Figura 2. Estas substâncias são pró-inflamatórias e vasodilatadoras, tendo o TXA2 ação agregante plaquetar<sup>22</sup>.



**Figura 2.** Formação de prostaglandinas na cascata do ácido araquidónico.

**Legenda:** COX-1 – cicloxigenase-1; COX-2 – cicloxigenase-2; PGH2 – prostaglandina H2; PGD2 – prostaglandina D2; PGE2 – prostaglandina E2; PGI2 – prostaciclina; TXA2 – tromboxano A2.

O efeito inibitório dos AINEs está intimamente ligado à função fisiológica da enzima no tecido em que se encontra: a COX-1 é constitutiva e encontra-se no estômago, intestino, rins e plaquetas; a COX-2 é constitutiva nas células endoteliais do rim e no cérebro e indutiva (produzida após estímulo de marcadores inflamatórios) nos macrófagos e sinoviócitos<sup>6</sup> e via aérea (epitélio, músculo liso e fibroblastos)<sup>22</sup>. Também no sistema nervoso central (SNC) se expressam constitutivamente estas enzimas, nos neurónios espinhais, células dendríticas e astrócitos<sup>23</sup>, justificando algum efeito analgésico central dos AINEs. Para além do seu efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório, os seus papéis incluem a manutenção da integridade da mucosa do trato gastrointestinal, controlo hemodinâmico por regulação da atividade plaquetar (COX-1) e regulação da função renal (COX-2 do endotélio vascular)<sup>21</sup>.

## Farmacocinética e farmacodinâmica dos AINEs

Estes fármacos apresentam uma baixa *clearance* oral, isto é, a sua absorção acontece primariamente na grande superfície do estômago e intestino delgado por difusão passiva. Esta absorção gastrointestinal acontece rapidamente, entre 15 a 30 minutos após a toma oral do fármaco, obtendo-se picos plasmáticos até às 2-3 horas<sup>21</sup>. Formulações com revestimento entérico ou de libertação prolongada alongam o período total de esvaziamento gástrico, alterando assim o trânsito e aumentando o tempo de absorção no estômago, mantendo níveis plasmáticos terapêuticos durante mais tempo<sup>24</sup>, no entanto, um maior período de exposição da mucosa gástrica poderá traduzir-se em queixas locais. A via rectal minimiza alguns destes riscos e previne queixas gastrointestinais, apresentando taxas de absorção muito semelhantes relativamente à via oral<sup>25</sup>.

Os AINEs são ácidos fracos lipossolúveis e com grande afeição pela albumina, com mais de 90% do composto ligado à albumina e menos de 1% na forma livre<sup>21</sup>. A distribuição pode, por isso, ser influenciada pela toma de outras substâncias que se liguem a esta proteína plasmática, bem como quadros de hipoalbuminémia (por alcoolismo, desnutrição ou alterações relacionadas com o envelhecimento, por exemplo), gerando níveis de fármaco livre superiores ao esperado e aumentando o risco de reação adversa ao medicamento. No caso específico das articulações, a concentração sinovial está dependente do transporte simples da fração livre pela membrana sinovial e pelo gradiente de concentrações de albumina entre os compartimentos (inferior no líquido sinovial)<sup>25</sup>.

Os AINEs são eliminados por via renal e excreção biliar após biotransformação hepática através da oxidação mediada por citocromo P-450, ação da glucuronidase ou ambas; dos compostos não-metabolizados, menos de 10% da dose administrada é eliminada pela via renal<sup>25</sup>. A semi-vida de cada fármaco em particular deve ser tida em consideração aquando da

sua prescrição, bem como a dosagem e horário de toma. Se houver diminuição das funções hepática e renal, a semi-vida encontrar-se-á aumentada, potenciando a possibilidade de efeitos indesejados, sendo necessário reduzir a dose de anti-inflamatório.

É de salientar que em algumas situações podem haver alterações da cinética dos AINEs, como na insuficiência renal e patologia hepática<sup>21</sup>.

Na insuficiência renal, a absorção dos AINEs não se encontra comprometida<sup>26</sup>. No entanto, por haver uma perda proteica por esta via, a distribuição do fármaco não é feita da forma esperada, aumentando a fração livre no plasma se não houver um ajuste posológico.

No que toca à eliminação do fármaco na insuficiência renal, um aumento da fração livre no plasma pode levar a um aumento da depuração plasmática total do AINE, podendo isso nem se chegar a traduzir clinicamente<sup>26</sup>. Por outro lado, o rim desempenha um importante papel na eliminação dos metabolitos hepáticos, sendo que fármacos em que a formação de acil-glucuronidos é a principal via de eliminação (glucuronidação e conjugação) terão a sua depuração significativamente diminuída, enquanto os que dependem da oxidação em pouco serão afetados<sup>25</sup>. A Tabela 2 mostra quais as vias de metabolização dos diferentes AINEs e a sua semi-vida em condições fisiológicas.

Os indivíduos em hemodiálise não necessitarão de ajuste posológico uma vez que a avidéz às proteínas plasmáticas é muito grande<sup>25</sup>.

Tendo os AINEs uma *clearance* oral baixa, a patologia hepática não deverá teoricamente interferir com a biodisponibilidade oral destes agentes. No entanto, sendo este o principal órgão na síntese de albumina, a fração de fármaco plasmático livre será maior em situações de hipoalbuminémia por disfunção hepática<sup>21</sup>. Não há, portanto, afeção da absorção, mas sim da distribuição.

Do ponto de vista metabólico, a patologia hepática moderada a severa poderá condicionar a biotransformação dos compostos, aumentando a concentração de substrato no plasma e aumentando o risco de toxicidade hepática e reações adversas ao medicamento. A eliminação do ibuprofeno parece não ser afetada por patologia hepática<sup>21</sup>.

**Tabela 2.** Metabolização e semi-vida de alguns AINEs disponíveis em Portugal. Adaptado de Olsen *et al.* (2011).

SUBTÂNCIA ATIVA	Metabolização	Semi-vida (HORAS)
Aspirina	Hidrólise, conjugação, glucuronidação	0,25 - 0,5
Diclofenac	Oxidação	1 - 2
Etodolac	Oxidação e conjugação	7
Cetorolac	Conjugação	2,5 - 8,5
Indometacina	Oxidação e conjugação	4,5 - 6
Nabumetona	Oxidação	22 - 30
Meloxicam	Oxidação	13 - 20
Piroxicam	Oxidação	30 - 86
Ibuprofeno	Oxidação	2 - 2,5
Flurbiprofeno	Oxidação	3 - 6
Cetoprofeno	Conjugação	2 - 7
Naproxeno	Conjugação e oxidação	12 - 15
Celecoxib	Conjugação	11 - 16

## Reações adversas dos AINEs

As reações adversas dos AINEs podem ser categorizadas em “relacionadas com o alvo” e “não relacionadas com o alvo” ou “*off target*”. As primeiras são mais facilmente compreendidas e previstas em comparação com as segundas, sendo comuns a todos os medicamentos da classe com o mesmo alvo e mais relacionadas com a inibição da COX-1.

Os efeitos *off target* são mais específicos de cada fármaco, nem tanto da classe, pensando-se que poderão não estar diretamente relacionados com a inibição da COX. Um exemplo é o efeito da indometacina a nível do SNC, que inclui desorientação e desequilíbrio, podendo aumentar o risco de queda nos doentes idosos<sup>27</sup>. Não existe ainda uma explicação para tais efeitos.

### Efeitos Gastrointestinais

As prostaglandinas têm grande importância na proteção da mucosa gástrica, regulando a secreção de muco pelo epitélio, regulação do fluxo sanguíneo local, secreção de bicarbonato e proliferação epitelial. A diminuição da produção destas moléculas pelo efeito dos AINEs sobre a COX-1 presente nestes tecidos levará a uma diminuição das defesas da mucosa à agressão do ácido clorídrico e das valências ácidas do próprio fármaco, gerando irritação local<sup>6</sup>. Claro está que a dose se torna importante se existe uma agressão direta à mucosa, não esquecendo que o efeito anti-inflamatório desta classe só é conseguido com doses mais elevadas. A tradução clínica destes efeitos poderá passar por desconforto abdominal, náuseas, diarreia, refluxo gastroesofágico, dor ligeira, atingindo até 30% dos utilizadores crónicos<sup>28</sup>. Nos idosos pode mostrar-se apenas como anorexia e recusa alimentar, levando a uma perda ponderal significativa sem que o exame endoscópico mostre qualquer tipo de alteração

morfológica<sup>6</sup>. Quadros mais graves incluem o surgimento de alterações estruturais pequenas e múltiplas e úlceras, podendo ou não sangrar ou perfurar, levando a hospitalização ou mesmo à morte<sup>13</sup>. Estudos mostram que estas alterações morfológicas podem estar presentes em 15 a 30%<sup>29</sup> dos doentes que usem AINEs durante 3 meses ou mais, mas que só se refletem clinicamente em 2 a 5% destes<sup>25</sup>.

A erradicação do *H. pylori* diminui a probabilidade de surgimento de úlcera péptica, mas trata-se de um fator de risco independente da toma de AINEs, sendo útil mas não suficiente na prevenção de eventos<sup>30</sup>.

Os indivíduos que tenham mostrado alterações do trato gastrointestinal superior com a utilização de AINEs em tratamentos no passado, apresentam um risco 10 a 30 vezes superior que a restante população de vir a desenvolver uma úlcera péptica iatrogénica<sup>28</sup>. Outros estudos compararam a existência de lesões sangrantes em utilizadores de AINEs *versus* não utilizadores, mostrando este tipo de alterações em 6,14% e 0,54% respetivamente<sup>13</sup>, tendo os primeiros uma taxa de mortalidade duas vezes superior<sup>31</sup>.

Tudo isto deverá ser antecipado pelo médico prescritor de AINEs, sobretudo aqueles que tenham atividade inibitória sobre a COX-1. Se o doente refere uso OTC de AINEs, o surgimento de queixas compatíveis deverá fazer suspeitar de uma toma incorreta do fármaco.

A idade é, por si só, um fator de risco para o desenvolvimento de úlcera péptica, explicado pelo facto de existir senescência da mucosa nestes indivíduos, encontrando-se mais fina, maior fragilidade dos vasos sanguíneos, menor expressão de COX-1 e menor capacidade secretora de defesas anti-ácido. Por outro lado, e uma vez que o processo de envelhecimento é geral, este tipo de alterações pode condicionar também sangramentos por angiodisplasia no

trato inferior. Se a isto acrescentarmos a toma de AINEs, terão de ser tomadas medidas para que evitemos o aparecimento de efeitos indesejados.

Dado que o efeito mucoprotetor parece estar a cargo da COX-1, o desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2 foi a forma de evitar as queixas gastrointestinais provocadas pela toma continuada de AINEs. No entanto, apesar do risco ser menor com esta subclasse, continua presente, com trabalhos evidenciando que todos os fármacos da classe aumentam o risco de queixas do trato gastrointestinal superior<sup>6</sup>.

Segundo os Critérios de Beers, existe um risco aumentado de sangramento no trato gastrointestinal e de úlcera péptica em indivíduos suscetíveis, como os maiores de 75 anos, a tomar agentes anticoagulantes e/ou anti-agregantes plaquetares. A toma concomitante de inibidores da bomba de prótons (IBP) ou misoprostol com AINEs não-seletivos parece reduzir o risco de úlcera péptica iatrogénica em até 70%, não o eliminando por completo<sup>30</sup>. A complicação de úlcera, como hemorragia ou perfuração, acontece em aproximadamente 1% dos utilizadores de AINEs por um período de 3 a 6 meses, aumentando para 2 a 4% daqueles que façam tratamento por 1 ano<sup>32</sup>. O risco aumenta cada vez mais com o aumento da duração da utilização de AINEs.

É recomendada a evicção do uso crónico de AINEs, a não ser na ausência de melhor plano terapêutico para o doente ou caso exista a possibilidade de toma de agentes gastroprotetores<sup>33</sup>. A indometacina deve ser especialmente evitada por apresentar elevada taxa de reações adversas, quer relacionadas com o alvo ou *off target*, a nível gastrointestinal, da função renal e do SNC<sup>32</sup>.



## **Efeitos Renais**

A COX-2 presente no endotélio dos vasos sanguíneos do rim tem uma função essencial na regulação da performance renal por afetar o fluxo sanguíneo no parênquima do órgão<sup>24</sup>. Assim se compreende que a sua inibição poderá comprometer a função renal. A acumulação de metabolitos tóxicos dos AINEs neste tecido é também uma forma de agressão. Nos indivíduos jovens e sãos, os efeitos adversos muitas vezes não se traduzem em clínica ou alterações laboratoriais por haver uma manutenção dos mecanismos de compensação<sup>15</sup>. Por outro lado, o idoso apresenta uma diminuição da taxa de filtração glomerular decorrente do processo de envelhecimento fisiológico, uma menor capacidade adaptativa e muitas vezes a toma concomitante de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e diuréticos, mostrando uma especial vulnerabilidade para reações adversas renais com a toma de AINEs<sup>34</sup>.

Estudos mostram que uma única toma de indometacina, um AINE não específico, pode diminuir a taxa de filtração glomerular do idoso em 12% dos valores iniciais e que a toma continuada pode levar a um decréscimo da natriurese de até 49%<sup>6</sup>. Sendo a inibição da COX-2 a causa do problema, os AINEs seletivos não contornam esta situação.

A lesão renal pela toma de AINEs aparenta ser totalmente reversível com a sua suspensão<sup>21</sup>. Não existe evidência de que algum dos fármacos desta classe hoje presentes no mercado cause danos irreversíveis, mas, no passado, esta situação verificou-se e levou à retirada da fenacetina do mercado<sup>25</sup>.

Os desequilíbrios hidro-eletrolíticos decorrentes da terapêutica com estes fármacos podem levar a situações como edema e alterações cardiovasculares por retenção de sódio ou estados graves de hipercaliémia ou urémia que poderão justificar tratamentos dialíticos<sup>21,25</sup>.

## Efeitos Cardiovasculares

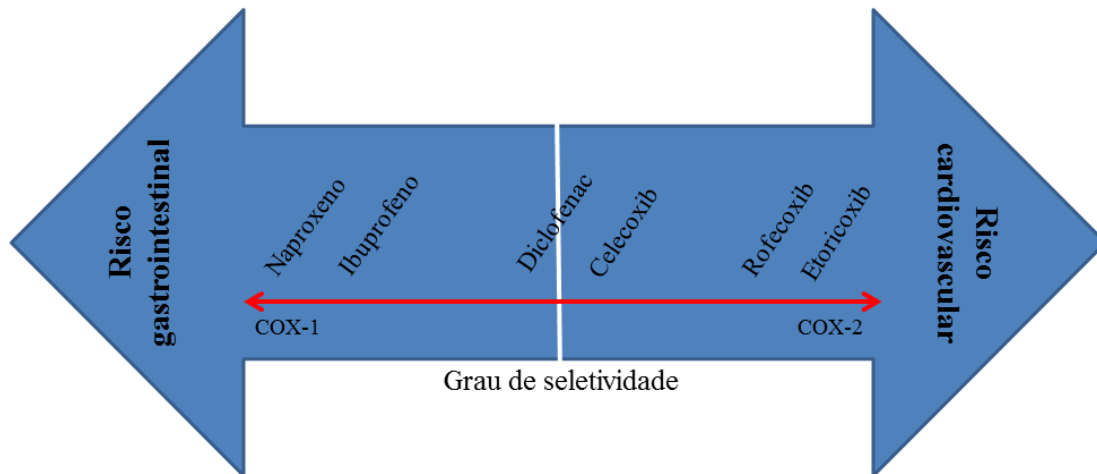
A hipertensão arterial (HTA) é uma patologia com prevalência estimada de 41,6% na população adulta portuguesa<sup>35</sup>, assumindo grande importância no idoso. É um dos principais fatores de risco cardiovascular, estando associada a grande morbidade e mortalidade.

Estudos mostram que o uso de AINEs aumenta a tensão arterial média em cerca de 5 mmHg em doentes sem HTA e cerca de 14 mmHg naqueles que já possuem um diagnóstico<sup>6</sup>. As principais complicações deste aumento incluem AVCs, demência vascular, EAM, insuficiência cardíaca, fibrilação auricular, insuficiência renal, doença arterial obstrutiva periférica e cegueira<sup>36</sup>.

Os mecanismos pelos quais afetam a função cardiovascular são complexos e estão pouco esclarecidos. Podem incluir redução do fluxo sanguíneo, uma redução da filtração de sódio a nível renal com um aumento na reabsorção tubular de sódio e uma redução na síntese de PGE-1, que pode estar associada a uma elevada viscosidade sanguínea e a uma maior resistência vascular periférica. Por outro lado, interagem negativamente com fármacos anti-hipertensores (IECA e ARA) e diuréticos<sup>24</sup>, devendo ser evitada a sua associação. A vigilância ativa da tensão arterial ganha, assim, grande importância quando é sugerida a toma de AINEs, sobretudo nos primeiros meses de planos de tratamento prolongado.

O risco cardiovascular é tanto maior quanto maior for a afinidade do AINE pela COX-2, sendo o naproxeno o mais seguro neste aspeto<sup>34</sup>. Assim, os inibidores seletivos desta enzima não são aconselhados nos doentes com risco cardiovascular aumentado, como aqueles com história de doença coronária ou com eventos há menos de 6 meses (EAM, angioplastia percutânea com *stent* ou *bypass* coronário). Em caso de falta de melhor alternativa para uma terapêutica eficaz nestes doentes, deverão ser tomadas medidas de proteção gástrica de forma

a prevenir queixas gastrointestinais. A Figura 3 relaciona a afinidade de alguns AINEs com o risco de efeitos adversos gastrointestinais e cardiovasculares.



**Figura 3.** Relação entre alguns AINEs e o risco de reações adversas. Adaptado de T. Fowler *et al.* (2014).

É de salientar que a prescrição de baixas doses de aspirina para efeito anti-agregante plaquetar e protetor cardiovascular é frequente no idoso, sendo este o único fármaco com efeito comprovado<sup>37</sup>. O uso concomitante de outros AINEs pode negar este efeito benéfico, uma vez que os fármacos competem pela ligação à COX-1. O ibuprofeno parece ser o que mais afeta este processo, não se verificando no caso dos inibidores seletivos da COX-2<sup>36</sup>.

## Efeitos no SNC

Confusão, vertigens, quedas e estados delirantes podem ocorrer com a toma de AINEs, sobretudo nos indivíduos mais suscetíveis, como os idosos<sup>27</sup>. Pela possível presença de processos demenciais prévios, estes sintomas podem ser decorrentes de alterações *minor* na homeostasia do indivíduo e do microambiente cerebral. Os mecanismos causadores são ainda desconhecidos.

Como referido anteriormente, a enzima COX-2 é constitutiva no tecido cerebral, mas não se espera uma passagem significativa de compostos dos AINEs pela barreira hematoencefálica para se verificarem alterações significativas, daí serem classificados como medicamentos analgésicos periféricos. Pensa-se que a relação entre as alterações no SNC esteja mais relacionada com as alterações cardiovasculares na circulação sanguínea que nos efeitos de uma agressão direta<sup>38</sup>. Estão em falta estudos nesse aspeto.

Apesar de se poderem verificar alterações que justifiquem a retirada dos AINEs da ficha terapêutica, os opióides possuem reações adversas mais significativas a nível cerebral<sup>6</sup>. O prescriptor deverá estar atento, mas não deverá à partida excluir a classe como possibilidade terapêutica.

## Outros efeitos adversos

Como quaisquer outros compostos xenobióticos, os AINEs trazem consigo o risco de reações de hipersensibilidade. Segundo um estudo português, cerca de 0,5 a 1,9% da população nacional é alérgica aos fármacos desta classe, sendo a aspirina a principal responsável<sup>39</sup>.

Os AINEs podem justificar algumas alterações hepáticas, sobretudo se estivermos perante um doente especialmente suscetível como é o idoso. Se não houver uma eliminação competente dos metabolitos resultantes da degradação destes compostos ou se a dose tomada for supraterapêutica, haverá uma acumulação hepática de tóxicos que levarão a um aumento sanguíneo das transaminases e bilirrubina total em 3,5% dos casos<sup>25</sup>. Um aumento de até 1,5 vezes o limite superior da normalidade deverá induzir uma postura de *watchful waiting* por parte do clínico, ao passo que um aumento igual ou superior a 3 vezes deverá levar à retirada imediata dos AINEs<sup>6</sup>.

## Interações medicamentosas

Como todos os fármacos, também os AINEs apresentam o risco de interagir com outros medicamentos. Os seus efeitos dependerão das propriedades bioquímicas de cada composto, bem como a sua farmacocinética e farmacodinâmica. A Tabela 3 reúne algumas das interações medicamentosas.

**Tabela 3.** Interações medicamentosas dos AINEs. Adaptado de K. Brune *et al.* (2016).

<b>AINES NÃO SELETIVOS</b>	<b>INTERAÇÃO COM</b>
Aspirina	<ul style="list-style-type: none"><li>- Antagonistas da vitamina K</li><li>- IECA</li><li>- Glucocorticoides</li><li>- Diuréticos</li><li>- Lítio</li><li>- Inibidores seletivos da recaptção da serotonina</li></ul>
Diclofenac	
Ibuprofeno	
Indometacina	
Cetoprofeno	
Cetorolac	
Naproxeno	
Meloxicam	
Piroxicam	
<b>AINES SELETIVOS COX-2</b>	
Celecoxib	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bloqueio do CYP2D6</li></ul>
Etoricoxib	<ul style="list-style-type: none"><li>- Redução do metabolismo dos estrogénios</li></ul>

Os AINEs não seletivos afetam outros agentes anti-agregantes plaquetares através da inibição competitiva da COX-1. O resultado é um risco aumentado de hemorragia<sup>25</sup> com o uso concomitante com outros agentes com o mesmo efeito ou anticoagulantes, tais como clopidogrel, heparina, heparina de baixo peso molecular e varfarina. Os efeitos da interação são mais marcados para o ibuprofeno e naproxeno, menos para o diclofenac, celecoxib e etoricoxib<sup>40</sup>. É de salientar que só o naproxeno e a aspirina têm efeito anti-agregante superior a 24 horas<sup>41</sup>. A terapêutica deverá ser feita com cautela.

Interações medicamentosas significativas foram documentadas com o uso de AINEs e lítio<sup>17</sup>. Ambos os seletivos e não seletivos diminuem a depuração de lítio e aumentam as suas concentrações séricas, inibindo a produção renal de prostaglandinas e alterando o fluxo sanguíneo no interior do órgão. Os níveis séricos de lítio e os sinais e sintomas clínicos do transtorno bipolar devem ser avaliados em pacientes com uso concomitante de AINEs, uma vez que existe um maior potencial para a toxicidade.

Estão também descritas interações com IECAs em doentes com HTA, doença arterial coronária e insuficiência cardíaca congestiva, particularmente com doses de aspirina superiores a 325 mg por dia<sup>42</sup>. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, os IECAs aumentam a produção de bradicinina, resultando numa maior síntese de prostaglandinas vasodilatadoras, prostaciclina e PGE<sub>2</sub>, o que reduz a pós-carga cardíaca. Ao bloquear a COX e inibir a produção de prostaglandinas, os AINEs podem antagonizar os efeitos vasodilatadores benéficos dos IECAs, levando à diminuição do débito cardíaco e ao agravamento da insuficiência cardíaca<sup>42</sup>. Além disso, o uso concomitante de IECAs e AINEs pode reduzir os efeitos benéficos da PGE<sub>2</sub> renal sobre a excreção de sódio, levando a retenção hídrica e aumento da pré-carga (efeito mais marcado quando maior for a seletividade para a COX-2)<sup>34</sup>.

A administração concomitante de digoxina e AINEs pode diminuir a depuração renal da digoxina, aumentar a concentração plasmática de fármacos e potencializar uma intoxicação por digitálicos<sup>43</sup>.

Os AINEs interagem com agentes anticonvulsivantes, tais como a fenitoína e o ácido valpróico, deslocando os anticonvulsivantes dos seus locais de ligação às proteínas, o que aumenta a concentração de fármaco e o potencial de toxicidade anticonvulsivante<sup>25</sup>.

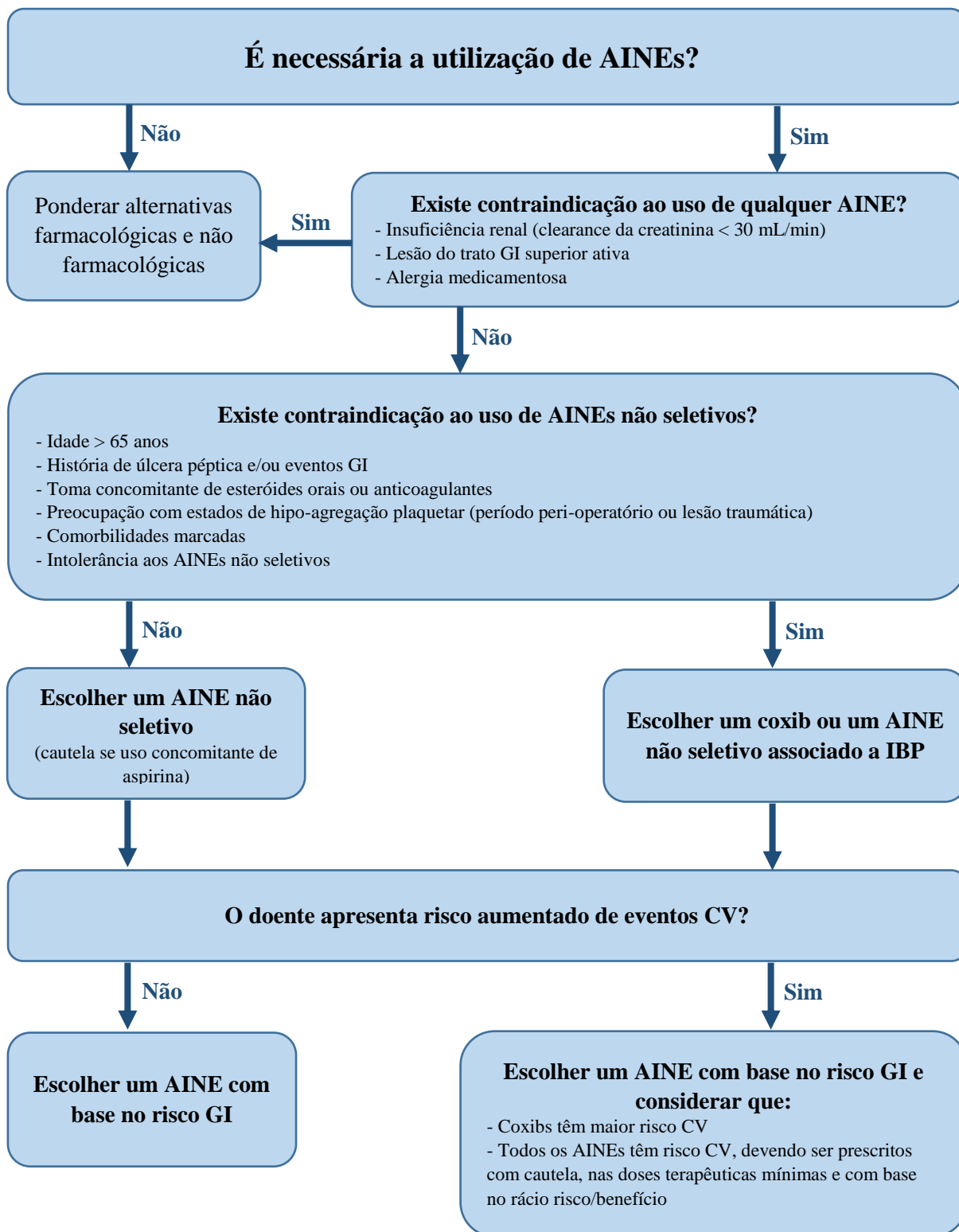
## Estratégias para a prescrição de AINEs no doente idoso

Uma vez que existem apenas algumas orientações gerais para a prescrição de AINEs feitas no âmbito da reumatologia, cardiologia e gastroenterologia, não tanto direcionadas para o doente idoso, Pilotto *et al.* reúnem algumas indicações práticas na altura da prescrição<sup>30</sup>:

1. Identificação dos doentes de alto risco: idade superior a 65 anos; história de queixas do trato gastrointestinal superior, incluindo úlcera péptica e sangramento; comorbilidade; medicação concomitante (esteroides orais, anticoagulantes e anti-agregantes plaquetares); risco de eventos cardiovasculares elevado.
2. Doses terapêuticas baixas e escolha do fármaco mais indicado: preferir AINEs com semi-vida plasmática curta; evitar fórmulas de libertação prolongada com o intuito de diminuir o risco de efeitos adversos gastrointestinais.
3. Uso concomitante de fármacos gastroprotetores: IBPs (preferencialmente) ou misoprostol.
4. Erradicação do *H. pylori*: útil quando feito oportunamente, mas não suficiente para evitar úlcera péptica.
5. Educar o doente e/ou cuidadores: alertar para a possível ocorrência de eventos gastrointestinais e cardiovasculares, sublinhando a importância da procura de profissionais de saúde em tais cenários; tentar limitar o uso OTC de AINEs.

Na Figura 4 é sugerido um modelo de processo de decisão para a prescrição de AINEs no doente idoso<sup>44</sup>.





**Figura 4.** Processo de decisão na prescrição de AINEs no doente idoso. Adaptado de Stillman *et al.* (2007).

**Legenda:** AINE – anti-inflamatório não esteróide; Coxib – inibidor seletivo da COX-2; CV – cardiovascular; GI – gastrointestinal; IBP – inibidor da bomba de protões.

## Alternativas à terapêutica oral com AINEs

No seguimento do que foi acima descrito, será pertinente referir algumas alternativas aos AINEs orais no controlo da dor.

As formulações tópicas de fármacos desta classe parecem ser, à primeira vista, a solução ideal para evitar os efeitos sistémicos. A aplicação de diclofenac tópico apresenta elevada eficácia no alívio da dor e dos estados inflamatórios osteoarticulares bem localizados, bem como uma baixa taxa de reações adversas quando usado em períodos até 3 meses<sup>45</sup>. Outros estudos corroboram esta informação, reforçando a sua eficácia em períodos agudos de doença<sup>6</sup>, no entanto estão em falta trabalhos que comparem diretamente a eficácia e taxa de reações adversas dos AINEs orais *versus* tópicos em períodos superiores a 3 meses. Por outro lado, esses mesmos trabalhos contemplam a possibilidade de absorção de fármaco tópico em quantidades suficientes para que se verifiquem reações sistémicas, sendo por isso importante informar bem o doente a quem é prescrito um AINE tópico acerca da posologia e dos riscos do não seguimento da mesma. Assim, não existe informação publicada suficiente que confira segurança absoluta no uso de fármaco tópico em detrimento do oral, mas continuam a ser uma boa opção.

Existem outras terapêuticas orais passíveis de ser usadas como alternativa aos AINEs. Para tratamentos de curta duração, o uso de paracetamol é uma opção relativamente segura no idoso; no entanto, o uso da dose máxima diária de 3 a 4 g ou o uso por períodos de longa duração aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal e acarreta o risco de hepatotoxicidade no doente idoso<sup>6</sup>. Para tratamentos de maior duração, os opióides podem ser utilizados pelo idoso, sendo importante salientar que estes indivíduos são mais sensíveis à analgesia com estes fármacos, obtendo-se o efeito desejado com doses menores que no adulto jovem<sup>15</sup>; por outro lado, são também mais suscetíveis aos seus efeitos adversos, como sedação, confusão e

obstipação<sup>17</sup>. Por aqui se entende que qualquer que seja a terapêutica medicamentosa aplicada, será necessária cautela e monitorização por parte do clínico.

Existem ainda algumas alternativas não medicamentosas com efeito comprovado na dor crónica de origem osteoarticular, como a fisioterapia, o exercício físico e a perda de peso<sup>46</sup>. Contudo, estas medidas requerem alterações significativas na vida diária do doente e a mudança de estilo de vida durante longos períodos de tempo, o que prejudica a adesão à terapêutica. A aplicação local de substâncias sem atividade farmacológica, como gelo ou géis de mentol, pode conferir alívio ligeiro e momentâneo ao doente, sendo também mais cómodo<sup>6</sup>. Ainda assim, a velocidade de resultados e a sua duração fica muito aquém do uso de AINEs ou outros fármacos.

## Discussão e Conclusão

Os AINEs são uma classe de fármacos amplamente utilizada e apresentam eficácia incontestável. No entanto, o seu uso no doente idoso requer especial cautela. É preciso ter em consideração uma série de fatores, como a necessidade de analgesia com estes fármacos em concreto, a duração do tratamento pretendido, as outras afeções de que padece o doente idoso e a medicação por ele utilizada. É preciso manter sempre presente que o idoso não tem as mesmas características fisiológicas de um adulto jovem, e que o rácio risco/benefício pode não ser o ideal, já que as reações adversas e complicações não são pouco frequentes.

Conclui-se também que não existem *guidelines* específicas para a prescrição de AINEs ao doente idoso, mas sim uma série de considerações e orientações direcionadas às reações adversas nos diferentes sistemas. De uma forma geral, é recomendado escolher um AINE de acordo com o risco de reações adversas gastrointestinais, começando por uma formulação oral em dose baixa e num intervalo terapêutico o mais reduzido possível (tratamento tópico se indicação para tal); considerar a associação de um protetor gástrico, como um IBP, no caso de tratamentos prolongados ou em doentes com risco acrescido; ter em atenção as repercussões do fármaco a nível cardiovascular, renal e hepático, bem como as possíveis interações medicamentosas. Há que avaliar o doente idoso como um todo e sensibilizar os profissionais de saúde para estas questões, conduzindo a uma prescrição mais segura de AINEs.

## **Bibliografia**

1. CONAGHAN, Philip G. - A turbulent decade for NSAIDs: Update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. **Rheumatology International**. (2012) 1491–1502.
2. GREEN, Maggie; NORMAN, Kathleen E. - Knowledge and Use of , and Attitudes toward , Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Practice: A Survey of Ontario Physiotherapists. 68:3 (2016) 230–241.
3. COHEN, Steven P.; RAJA, Srinivasa N. - Pain. **Goldman-Cecil Medicine**. (2016) 133–143.e2.
4. ZHOU, Yingjun; BOUDREAU, Denise M.; FREEDMAN, Andrew N. - Trends in the use os aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs in general US population. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety** (2014).
5. BRATTWALL, Metha; TURAN, Ibrahim; JAKOBSSON, Jan - Musculoskeletal pain: prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004-2008 - a retrospective patient record review. **Journal of pain research**. (2010) 131–5.
6. WEHLING, Martin - Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: Management and mitigation of risks and adverse effects. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 70:10 (2014) 1159–1172.
7. LJUNG, Rickard; LU, Yunxia; LAGERGREN, Jesper - High concomitant use of interacting drugs and low use of gastroprotective drugs among NSAID users in an unselected elderly population: A nationwide register-based study. **Drugs and Aging**. 28:6 (2011) 469–476.

8. FRANCESCHI, Marilisa *et al.* - Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. **Drug safety**. 31:6 (2008) 545–56.
9. DUONG, Mai *et al.* - Usage patterns of «over-the-counter» vs. prescription-strength nonsteroidal anti-inflammatory drugs in France. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 77:5 (2014) 887–895.
10. ADAMS, Robert J. *et al.* - Cause for concern in the use of non-steroidal anti-inflammatory medications in the community -a population-based study. **BMC Family Practice**. 12:1 (2011) 70.
11. KOFFEMAN, Aafke R. *et al.* - Adverse drug reactions in a primary care population prescribed non-steroidal antiinflammatory drugs. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**. 33:3 (2015) 163–169.
12. KOFFEMAN, Aafke R. *et al.* - High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: A population-based cross-sectional study. **British Journal of General Practice**. 64:621 (2014) 191–198.
13. DIB, Ricardo Anuar *et al.* - Ulcer and bleeding complications and their relationship with dyspeptic symptoms in NSAIDs users: a transversal multicenter study. **Scandinavian journal of gastroenterology**. 49:7 (2014) 785–9.
14. VERÍSSIMO, Manuel Teixeira - Geriatria Fundamental. (2014).
15. CAPEL, Margred M. - **Palliative Medicine for the Older Patient**. Eighth Edi ed. [S.l.] : Elsevier Inc., (2017).
16. BASBAUM, Allan I. *et al.* - Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. **Cell**. 139:2 (2009) 267–284.

17. MINER, James R.; BURTON, John - Pain Management. **Rosen's Emergency Medicine**, 8/e. (2014) 31–49.
18. DUBIN, Adrienne E.; PATAPOUTIAN, Ardem - Nociceptors: The sensors of the pain pathway. **Journal of Clinical Investigation**. 120:11 (2010) 3760–3772.
19. HEINRICHER, Mary M.; CLEARY, Daniel R. - **Anatomy and Physiology of Pain**. Seventh Ed ed. [S.l.]: Elsevier Inc., (2017).
20. MOSKOWITZ, Michael H. - **Central Influences on Pain**. First Edit ed. [S.l.] : Elsevier Inc., (2017).
21. BIRMINGHAM, Brian; BUVANENDRAN, Asokumar - Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Acetaminophen, and COX-2 Inhibitors. **Practical Management of Pain**. (2014) 553–568.
22. PEEBLES, R.Stokes; BOYCE, Joshua A. - **Lipid Mediators of Hypersensitivity and Inflammation**. Eighth Edi ed. [S.l.] : Elsevier Inc., (2013).
23. SORKIN LS AND YAKSH TL - **Spinal Pharmacology of Nociceptive Transmission**. Sixth Edit ed. [S.l.]: Elsevier Ltd, (2013).
24. J.K. ARONSON MA, DPHIL, MBCHB, FRCP, HONFBPHS, HonFFPM - Non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Nurs Stand**. 6:4 (2016) 39.
25. OLSEN, Keith M. - **Nonsteroidal Antiinflammatory Agents**. Sixth Edit ed. [S.l.]: Elsevier Inc., (2011).
26. BACCHI, S. *et al.*- Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. **Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry**. 11:1(2012) 52–64.

27. HEGEMAN, Judith *et al.* - NSAIDs and the Risk of Accidental Falls in the Elderly. **Drug Safety**. 32:6 (2009) 489–498.
28. LAZZARONI, Marco; PORRO, Gabriele Bianchi - Management of NSAID-induced gastrointestinal toxicity: Focus on proton pump inhibitors. **Drugs**. 69:1 (2009) 51–69.
29. BJARNASON, I. - Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. **International Journal of Clinical Practice**. 67: 178 (2013) 37–42.
30. PILOTTO, Alberto *et al.* - Non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. **Surgical Oncology**. 19:3 (2010) 167–172.
31. THOMSEN, Reimar W. *et al.* - 30-Day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: A population-based study. **American Journal of Gastroenterology**. 101:12 (2006) 2704–2710.
32. SAMUEL, Mary Jordan - American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**. 63:11 (2015) 2227–2246.
33. NATIONAL INSTITUTE OF CLINICAL EXCELLENCE - Osteoarthritis: care and management Clinical guideline. February (2014) 37.
34. FOWLER, Terri O. *et al.* - Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the older adult. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**. 26:8 (2014) 414–423.
35. DIAS, Carlos Matias - Prevalência e Incidência de Hipertensão arterial na população portuguesa (2014).
36. SCHWARTZ, Janice B.; ZIPES, Douglas P. - **Cardiovascular Disease in the Elderly**. Tenth Edit ed. [S.l.]: Elsevier Inc. (2015).



37. GNJIDIC, Danijela *et al.* - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in older people: Prescribing patterns according to pain prevalence and adherence to clinical guidelines. **Pain**. 155:9 (2014) 1814–1820.
38. CLEGG, Andrew; YOUNG, John B. - Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review. **Age and Ageing**. 40:1 (2011) 23–29.
39. GOMES, Eva *et al.* - Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. **Clinical and Experimental Allergy**. 34:10 (2004) 1597–1601.
40. PATRONO, Carlo - **Prostanoids, Aspirin, and Related Compounds**. Twenty Fif ed. [S.l.]: Elsevier Inc. (2017).
41. BRUNE, Kay; HINZ, Burkhard - Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Em **Palliative Medicine**. 2. p. 740–745.
42. FOURNIER, Jean Pascal *et al.* - Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: A descriptive study using the French Pharmacovigilance database. **Fundamental and Clinical Pharmacology**. 28:2 (2014) 230–235.
43. J.K. ARONSON MA, DPHIL, MBCHB, FRCP, HONFBPHS, HonFFPM - Cardiac glycosides. **Meyler's Side Effects of Drugs**. 223:(2016) 117–157.
44. STILLMAN, Martin J.; STILLMAN, M.Thomas - A clinical use pathway. 62:2 (2007).
45. BEKEROM, Michel P. J. VAN DEN *et al.* - Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating acute ankle sprains in adults: benefits outweigh adverse events. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**. 23:8 (2014) 2390–2399.
46. MCCARBERG, Bill H. - NSAIDs in the older patient: Balancing benefits and harms. **Pain Medicine (United States)**. 14: (2013) 43–44.