



## CONSUMO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES: UM RISCO FATAL?

---

Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sørensen R, Schramm TK, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual outcomes* 2010 Jul; 3 (4): 395-405. Disponível em: <http://circoutcomes.ahajournals.org/cgi/rapidpdf/CIRCOUT-COMES.109.861104v1.pdf> [acedido a 15/07/2010].

### Introdução

O consumo de AINEs tem vindo a ser motivo de preocupação no âmbito da sua segurança e associação com o aumento da morbilidade cardiovascular já verificada

em alguns estudos nomeadamente com os inibidores selectivos da cox-2, ibuprofeno e diclofenac. Face a esta realidade o consumo de AINEs representa um grave problema de saúde pública na medida em que estes são uti-



lizados em larga escala pela população mundial, que de uma forma geral tem livre acesso e facilidade em obter estes fármacos, sem aconselhamento médico para o seu uso e indicação dos seus possíveis efeitos adversos.

O objectivo deste estudo foi investigar o risco cardiovascular dos AINEs em indivíduos saudáveis, estimado a partir das causas específicas de mortalidade e hospitalizações e explorar a existência de alternativas mais seguras, entre o grupo de AINEs.

### Métodos

Foi realizado um estudo de coorte que analisou toda a população de indivíduos saudáveis com idade  $\geq 10$  anos residente na Dinamarca. O estudo realizou-se entre 1 de Janeiro de 1997 e 31 de Dezembro de 2005, através da consulta do registo pessoal único, onde consta a informação clínica de cada indivíduo, classificação de doenças, medicação, admissões hospitalares com registo do diagnóstico principal e diagnósticos secundários.

O estudo consistiu na selecção de indivíduos caracterizados por não terem nenhum contacto com o sistema hospitalar Dinamarquês nos cinco anos precedentes à data de referência para o início do estudo e sem tratamento farmacológico relevante.

Foram utilizados neste estudo dois métodos de análise estatística, no primeiro foi aplicado o método *case-crossover* e no segundo o método *proportional-hazards regression* e os *outcomes* medidos foram: morte cardiovascular (MC), um composto de morte coronária e enfarte do miocárdio (EAM) não fatal, um composto de acidente vascular cerebral (AVC) fatal ou não fatal e um composto de hemorragia fatal ou não fatal, por forma a avaliar a relação com o consumo de AINEs.

### Resultados

Foram identificados 2.663.706 indivíduos que utilizaram AINEs, pelo menos uma única vez, de 1997 a 2005 e foram incluídos no estudo 1.028.427 indivíduos aparentemente saudáveis, com idade média de 39 anos. Durante o estudo foram contabilizadas 56.305 mortes, das quais 2.204 em indivíduos a realizar tratamento com AINEs. Foram avaliados os riscos dos diferentes AINEs e as respectivas doses em relação aos seus efeitos. Os dois métodos estatísticos utilizados neste estudo evidenciaram resultados correspondentes.

Na análise *case-crossover*, o uso de ibuprofeno esteve associado a um aumento significativo do risco, para morte coronária ou EAM não fatal (*odds ratio* [OR]:1,52) e verificou-se uma tendência para aumento do risco de AVC fatal ou não fatal (OR:1,29). O uso de diclofenac demonstrou um aumento significativo do risco para MC (OR:1,91), morte coronária ou EAM não fatal (OR:1,82) e AVC fatal ou não fatal (OR:1,71). Os resultados demonstraram uma relação dose-dependente clara. Em relação ao uso dos inibidores selectivos COX-2, no caso do rofecoxib verificou-se um aumento significativo do risco para MC (OR:1,66) e morte coronária ou EAM não fatal (OR:1,72), enquanto que no caso do celecoxib, não houve aumento do risco para MC ou ocorrência de AVC fatal ou não fatal. O naproxeno, obteve resultados neutros para o risco de MC e morte coronária ou EAM não fatal, verificando-se uma tendência para o aumento do risco de AVC fatal ou não fatal (OR:1,91).

Na segunda análise, de *proportional-hazards regression*, o uso de ibuprofeno e diclofenac demonstrou que o risco de eventos coronários é dose-dependente. Para doses baixas (ibuprofeno  $\leq 1200$  mg e diclofenac  $\leq 100$  mg), verificou-se uma diminuição do risco por MC (OR:0,75 e 0,62, respectivamente), por morte coronária ou EAM não fatal (OR:0,72 e 0,88) e AVC fatal ou não fatal (OR:0,88 e 0,93). Quando foram utilizadas doses altas (ibuprofeno  $>1200$ mg e diclofenac  $>100$ mg), encontrou-se uma tendência para aumento do risco de morte coronária ou EAM não fatal (OR:1,16 e 1,28) e AVC fatal ou não fatal (OR:1,45 e 1,59). Relativamente ao uso do rofecoxib, mesmo quando utilizadas doses baixas (rofecoxib  $\leq 25$ mg) verificou-se uma tendência para o aumento do risco, quer por MC (OR:1,34), quer por morte coronária ou EAM não fatal (OR:1,32) e uma diminuição do risco para AVC fatal ou não fatal (OR:0,88), sendo que esta relação não foi estatisticamente significativa. Para o uso de celecoxib não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre a sua utilização e a ocorrência de eventos cardiovasculares. No uso de naproxeno observou-se um efeito neutro para MC, morte coronária ou EAM não fatal e AVC fatal ou não fatal. Verificou-se ainda, à excepção do celecoxib, um risco significativo para a ocorrência de hemorragias graves associadas ao consumo de AINEs, o ibuprofeno com um OR:2,24, o diclofenac de 2,82, o rofecoxib de 2,38 e o naproxeno de 2,51.



### Discussão

A maioria dos AINEs está associado a um aumento da mortalidade e morbidade cardíaca, mesmo quando usados por indivíduos saudáveis. Isto é notório com o diclofenac, um dos AINEs mais utilizados e que mais frequentemente é usado em doses altas em comparação com outras drogas.

Também o ibuprofeno e rofecoxib estão associados a um risco cardiovascular similar ao diclofenac, tendo acabado o rofecoxib por ser retirado do mercado em 2004 devido à sua insegurança e efeitos adversos.

O AINE com maior segurança e menor risco cardiovascular é o naproxeno, mesmo em doentes medicados profilaticamente com aspirina, o naproxeno é uma boa alternativa ao ibuprofeno pelo facto de não ocorrer in-

teracção quando tomados em simultâneo.

Todos os AINEs, excepto o celecoxib, estão associados ao aumento de hemorragias graves, não se podendo descartar a possibilidade de um aumento do risco de hemorragia se poder traduzir também num aumento do risco para a ocorrência de AVC.

O celecoxib foi o único AINE que não se associou a maior risco hemorrágico, no entanto, verificou-se uma tendência para mais eventos cardiovasculares quando utilizadas doses mais elevadas e nos indivíduos de maior risco. Esta tendência não foi estatisticamente significativa provavelmente por se terem verificado poucos eventos no estudo, mas perante estes resultados é aconselhável evitar o celecoxib nos doentes de alto risco cardiovascular e que necessitem de altas doses do fármaco.

### Comentário

Os resultados do estudo alertam para o efeito deletério dos AINEs em indivíduos saudáveis, em particular o rofecoxib e o diclofenac estão associados a um aumento da morbi-mortalidade cardiovascular e devem ser utilizados com precaução na maioria dos indivíduos, já o naproxeno mostrou ser a alternativa mais segura quando o tratamento com AINEs é necessário.

A utilização de AINEs é frequente na prática do médico de família. Esta pode ser feita por períodos curtos, em situações de doença aguda como a febre, ou longos, em situações crónicas como a dor de origem osteoarticular. A prescrição de AINEs é mais elevada na população mais idosa,<sup>1</sup> onde também é maior o risco de doenças cardiovasculares. Por outro lado, em Portugal tal como em boa parte do mundo, muitos destes medicamentos são de venda livre. Isso faz com que as pessoas se possam auto-medicar com AINEs, sem controlo do seu médico.

Perante esta realidade e os resultados deste estudo em particular e de estudos precedentes com resultados semelhantes, é fundamental educar a população, mas também os médicos, alertando para os perigos da auto-medicação e da excessiva prescrição deste tipo de medicamentos.

Com o devido acompanhamento médico, os riscos

podem ser reduzidos e até evitados. Existem situações dolorosas que podem ser ultrapassadas recorrendo à fisioterapia, à cirurgia ou a outro tipo de analgésicos.

Individualmente, cada AINE apresenta segurança cardiovascular diferente, que deve ser considerada quando se pretende escolher um tratamento adequado, sendo necessários mais estudos de forma a clarificar e reforçar estes resultados e encontrar alternativas seguras, estando a decorrer actualmente um estudo prospectivo para avaliar o perfil de segurança do celecoxib, ibuprofeno e naproxeno – (PRECISION), com data de conclusão da recolha de dados prevista para Maio de 2014.

Em conclusão e perante os dados existentes actualmente, deveremos, sempre que for imprescindível o tratamento com AINEs, optar pelo uso de doses baixas, pelo mínimo tempo possível e dando preferência ao naproxeno, por forma a minimizar os riscos.

Manuel Gomes

Unidade de Saúde de Santa Maria  
CS de Bragança

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santiago LM, Marques M. Prescrição de anti-inflamatórios não esteróides no ambulatório de Clínica Geral do Centro de Portugal. Acta Reum Port 2007 Jul-Set; 32 (3): 263-9.