

Segurança cardiovascular dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tradicionais: conclusão da revisão dos últimos estudos publicados

Texto traduzido e adaptado da Nota Informativa da AEMPS⁽¹⁾ (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): Seguridad Cardiovascular De Los Aine Tradicionales: Conclusiones De La Revisión De Los Últimos Estudios Publicados. Publicação na página da AEMPS em 22.10.2012.

A segurança cardiovascular dos anti-inflamatórios não esteroides tradicionais (AINEs-t) foi revisada em 2006, na União Europeia. Nesta revisão, se concluiu que o balanço entre benefício e risco desses medicamentos se mantinha favorável, ainda que seu uso pudesse associar-se, em diferentes proporções, a um aumento do risco cardiovascular do tipo aterotrombótico¹.

Posteriormente a esta revisão, foram publicados diversos estudos com o objetivo de esclarecer o risco cardiovascular dos diferentes AINEs disponíveis. O Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comitê científico da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), constituído por representantes de todas as agências nacionais europeias, finalizou recentemente a revisão desses estudos.

Estudos revisados e conclusões para os AINEs-t

As informações analisadas nesta revisão procedem de metanálise de ensaios clínicos e estudos observacionais, assim como de diversos estudos observacionais recentemente publicados. Há também informações oriundas do projeto de investigação independente *Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS)*. Os AINEs-t incluídos nesses estudos são fundamentalmente os mais utilizados: diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno.

Ibuprofeno

Para o ibuprofeno, existem certas inconsistências entre os estudos no que diz respeito

ao risco de ictus¹. De modo geral, os resultados dos estudos observacionais mostram que ibuprofeno se associa a um ligeiro aumento de risco cardiovascular quando se compara com naproxeno, sendo este, inferior ao observado para o diclofenaco e coxibes. Ainda que os dados tenham certas limitações, novamente mostram que a administração de doses diárias de ibuprofeno de até 1.200 mg, parecem mais seguras que o uso de doses superiores.

Naproxeno

Para naproxeno, os resultados são consistentes com as conclusões estabelecidas em 2006. Recentes metanálises de ensaios clínicos mostraram risco mais baixo do naproxeno em comparação aos AINEs inibidores da COX-2 (coxibes) e risco similar em relação ao placebo. Ainda que os resultados de metanálises de estudos observacionais mostrem um ligeiro aumento do risco, naproxeno seria o AINE-t com menor risco de efeito cardiovascular do tipo aterotrombótico. Esses resultados se confirmam em estudos individuais. Por outro lado, deve-se levar em conta que em estudos epidemiológicos, naproxeno está relacionado com maior risco de reação adversa gastrointestinal do que o diclofenaco e o ibuprofeno.

Diclofenaco

Em relação ao diclofenaco, estudos recentes apontam para um maior risco cardiovascular quando comparado a outros AINE-t, e,

1 Ictus é uma convulsão, acidente vascular cerebral, pancada ou ataque súbito².

similar ao observado com os coxibes. Meta-análises de ensaios clínicos indicam um risco similar ao obtido para os coxibes como grupo ou para o etoricoxibe. As meta-análises de estudos observacionais mostram um risco superior para o diclofenaco quando comparado ao celecoxibe e a outros AINEs-t (7-9). Estes resultados foram também observados em estudos epidemiológicos individuais. No que tange ao efeito da dose de diclofenaco sobre o risco cardiovascular, a informação, ainda que limitada, parece indicar que o risco cardiovascular aumenta com doses superiores a 100 mg/dia. Por outro lado, deve-se levar em conta que, ainda que o perfil de risco cardiovascular possa ser mais desfavorável para diclofenaco quando comparado com naproxeno ou ibuprofeno, o aumento do risco observado é moderado.

Para outros AINEs-t, os dados disponíveis procedentes de estudos recentes ainda são insuficientes para concluir sobre o risco aterotrombótico, porém, não se pode excluir um aumento do risco associado ao seu uso.

Conclusões da Revisão

A evidência científica procedente dos estudos recentes confirmam as conclusões estabelecidas em 2006, as quais indicam um ligeiro aumento do risco cardiovascular do tipo aterotrombótico associado aos AINEs-t, em particular quando se utilizam doses elevadas, durante períodos de tempo prolongados. Para ibuprofeno e naproxeno, os dados recentemente publicados estão de acordo com a informação da bula espanhola.

No Brasil, uma das apresentações que contém o ibuprofeno (Advil®, Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda), por exemplo, contém na bula a seguinte informação: “o uso contínuo pode aumentar o risco de ataque cardíaco ou derrame cerebral”. Há também, na bula brasileira, um alerta de que os efeitos adversos podem ser minimizados administrando-se o medicamento sob a menor dose e pelo menor tempo necessários³.

Já para o diclofenaco, o Comitê de Avaliação de Riscos de Farmacovigilância europeu (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC*) deverá avaliar a informação

disponível, procedente de dados publicados e não publicados, com o objetivo de avaliar se são necessárias medidas regulatórias ou de prevenção de riscos adicionais, aos já estabelecidos atualmente.

Recomendações da AEMPS:

- O balanço risco/benefício dos AINEs continua sendo positivo, quando utilizados de acordo com as condições autorizadas.
- Os AINEs devem ser utilizados sob as mínimas doses eficazes e durante o menor tempo possível para controlar os sintomas, de acordo com o objetivo terapêutico estabelecido.
- A prescrição e seleção de um AINE devem ser fundamentadas nos perfis globais de segurança de cada um dos medicamentos e em função dos fatores de risco cardiovascular e gastrointestinal de cada paciente.

Finalmente, recorda-se a importância de notificar todas as suspeitas de reações adversas às unidades de farmacovigilância.

Referências

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2012 - Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados [Internet]. [citado 26 de junho de 2013]. Disponível em: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm
2. Dicionário Médico Ilustrado Dorland. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda; 1999.
3. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento Advil®. [acesso em 28.06.2013] Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26723-1-0%5D.PDF>