



ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES: TRATAMENTO COM NAPROXENO E SUA RELAÇÃO CARDIOVASCULAR

Autor: Kaio Moreira Couto; Co-autores: Amanda Carvalho de Aquino; Elisama de Cavalcante Paiva; Maria das Graças Mendes Silva Rodrigues; Orientadora: Dra. Alyne da Silva Portela

Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande – kaiocouto16@gmail.com

Resumo: Os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) encontram-se entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo. Eles têm um papel importante no combate a manifestações clínicas acentuadas (tumor, calor, rubor, dor e perda de função) de processos inflamatórios exarcebados, atuando na inibição da produção de prostaglandinas oriundas da cascata do ácido araquidônico. Os AINEs podem ser classificados em não seletivos de Cicloxigenases (COXs) e os COXIBs que são seletivos de COX-2. Por não serem seletivos e mais antigos os AINEs convencionais são às vezes desvalorizados por vários profissionais médicos em relação aos COXIBs tidos como mais eficientes e logo mais caros. Contudo, com base em vários estudos foi possível perceber que AINEs tradicionais como o naproxeno apresenta certas vantagens em relação a tratamentos prolongados em pacientes com tendências a patologias cardiovasculares e até em pessoas saudáveis, por ser menos tóxico a musculatura cardíaca e por também oferecer um tratamento tão eficiente quanto o por COXIBs, além de se tornar uma terapêutica mais viável financeiramente. Além disso, é notável a quase completa biodisponibilidade que o naproxeno tem mesmo em via oral, mostrando uma maior facilidade de se atingir a janela terapêutica no tratamento de osteoartrites, artrite reumatóide e distúrbios músculo-esqueléticos eficiência. Mas, por ser não seletivo acarretam em alguns efeitos colaterais adversos no trato gastrointestinal que deve ser levado em consideração em casos de pacientes com risco de desenvolver patologias no trato gastrointestinal, como ulcerações. Desse modo, é importante que se busque desenvolver um tratamento aplicado ao paciente e seus os fatores de risco e a enfermidade, por meio de orientação médica.

Palavras Chaves: Antiinflamatórios não esteroidais, Naproxeno, Cardiovascular.

Introdução

O processo inflamatório é bastante útil e complexo para o organismo, pois está intimamente ligada ao processo de reparo e de defesa contra lesões celulares. Esse processo tem caráter de defesa e reparação, gerando uma liberação acentuada de várias substâncias como as prostaglandinas sintetizadas pelas enzimas cicloxigenases (COXs), que fazem parte da cascata do Ácido Araquidônico que é estimulado por processos inflamatórios (BRUNTON, 2012). Entretanto, quando as manifestações clínicas agudas (tumor, calor, rubor, dor e perda



de função) são intensas e desconfortáveis, e quando esse processo acarreta um comprometimento sistêmico, pode-se fazer o uso de antiinflamatório, que é dividido na classe de esteróides e de não esteróides (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Os AINEs foram denominados em 1960 por Michael W. Whitehouse e até hoje são utilizados principalmente no tratamento da inflamação, da febre, da dor crônica e da dor aguda. Além disso, apresentam aplicações no tratamento de osteoartrites, artrite reumatóide e distúrbios músculo-esqueléticos (BUER, 2014). Atualmente, fazem parte dos medicamentos que são mais utilizados em todo o mundo e possuem duas divisões: os AINEs não seletivos que são designados como **AINEs tradicionais** e os AINEs seletivos para a COX-2 são designados **COXIBs** (MONTEIRO, 2008).

É importante relatar que os AINEs mesmo atuando de maneira positiva, também podem apresentar alguns efeitos não desejáveis, devido ao fato do seu mecanismo de ação se caracterizar por inibir a atividade de subtipos da ciclo-oxigenases que são, principalmente, a COX-1 e a COX-2. Assim, por meio de vários estudos clínicos se têm evidências que os AINEs convencionais podem gerar ou intensificar problemas gastrointestinais e renais por inibir as duas COXs, mais especialmente pela inibição da COX-1. Ocorre também, com a outra classe de antiinflamatório que é seletiva de COX-2 (COXIBs), a qual pode gerar casos de efeitos adversos cardiovasculares (BATLOUNI, 2010).

Adentrando o objetivo do texto temos que levar em consideração o perigo de um efeito colateral cardiovascular pelo uso desses medicamentos, pois as doenças cardiológicas são um dos efeitos adversos presentes mais preocupantes dos antiinflamatórios não esteróides e representam a maior causa de morte do mundo de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS). Assim, percebeu-se de acordo com alguns estudos clínicos prospectivos e meta-análises que serão citados que o AINEs denominado de **Naproxeno** alvo desse estudo, apresentou uma relação de menor toxicidade cardiovascular em comparação com outros AINEs, como: ibuprofeno, diclofenaco, lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib e enterocoxib. Dessa forma, a partir dessa análise esse estudo vai correlacionar o uso de naproxeno e seus efeitos cardiovasculares com outros antiinflamatórios não esteróides (BATLOUNI, 2010).



Metodologia

Para a realização deste trabalho, foi feito um levantamento bibliográfico por meio de consulta nas bases de dados eletrônicos Scielo, PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde, monografias, protocolos, sites, revistas especializadas na área, periódicos e livros. Como critérios de inclusão selecionaram-se publicações atualizadas nas línguas inglesa e portuguesa, cujo acesso foi permitido.

Foram incluídos os artigos que preencheram os requisitos anteriores e classificados de acordo com a necessidade pela busca do tema em relação à sua definição, etiologia, quadro clínico, entre outros, incluindo uma abordagem sobre as especificidades dos AINEs no que se refere ao risco de complicações cardiovasculares e a classificação de risco adversos dos AINEs, bem como o adequado manejo de pacientes a serem submetidos ao tratamento.

Outro fator analisado na seleção de artigos foi a opção de pesquisa avançada as palavras-chaves “AINEs”, “COXIBs”, “Cardiovascular” e “Naproxeno”. Assim, os artigos que não preenchiam todos os requisitos listados não foram incluídos, sendo utilizados cerca de oito artigos e referências de um livro, que foram por sua vez utilizados para a elaboração desse trabalho de revisão.

Resultados

Farmacocinética do Naproxeno

O naproxeno é totalmente absorvido por via oral. Os alimentos retardam a taxa, mas não a extensão da absorção. As concentrações plasmáticas de pico ocorrem em 2 às 4h e são alcançadas um pouco mais rapidamente após a administração concorrente de bicarbonato de sódio, mas retardada pelo óxido de magnésio ou pelo hidróxido de alumínio. O naproxeno é absorvido por via retal, embora mais lentamente que após a via oral. Sua meia-vida no plasma é variável: cerca de 14h no jovem, mas pode aumentar aproximadamente duas vezes no idoso, por causa do declínio da função renal relacionado com a idade (BRUNTON, 2012).

Os metabólitos do naproxeno são excretados quase inteiramente na urina. Cerca de 30% do fármaco sofrem 6-desmetilação e a maior parte deste metabólito, bem como o próprio naproxeno, são excretados como glicuronídeos ou outros conjugados (BRUNTON, 2012).



O naproxeno liga-se quase completamente às proteínas após doses terapêuticas normais. Ele cruza a placenta e aparece no leite de mulheres lactantes em aproximadamente 1% da concentração plasmática (BRUNTON, 2012).

Efeitos Cardiovasculares

O naproxeno é um inibidor forte da COX-1 e inibe em cerca de 70% a COX-2, ou seja, inibe em menor proporção a COX-2 em relação a COX-1. Assim, pode se apoiar a tese que pelo fato do naproxeno inibir mais a COX-1 do que a COX-2 ele tem um efeito adverso cardiovascular menor em comparação com a maioria dos outros AINEs e COXIBs, que inibem mais a COX-2 (BATLOUNI, 2010).

De fato, pode se analisar com base nos trabalhos publicado por Kearney e Cols (2016), cujos resultados foram retirados de meta-análise de 138 estudos randomizados envolvendo AINEs tradicionais e inibidores seletivos da COX-2, comparando os com placebo e entre si. O desfecho primário foi evento vascular grave, definido como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte vascular. Globalmente, em 121 estudos controlados com placebo, ocorreram 216 eventos vasculares em 18.190 pacientes/ano tratados com inibidor seletivo da COX-2 (1,2%/ano), comparados com 112 estudos em 12.639 pacientes/ano no grupo placebo (0,9%/ano), correspondendo a aumento relativo de 42% na incidência de um primeiro evento vascular grave (rate ratio 1,42, $p = 0,003$), sem heterogeneidade significativa entre os diferentes inibidores seletivos da COX-2 (BATLOUNI, 2010).

Esse resultado foi principalmente atribuível ao aumento do risco de infarto do miocárdio (0,6%/ano vs 0,33%/ano; rate ratio 1,86; $p = 0,0003$), com pequena diferença nos outros desfechos vasculares. Cerca de dois terços dos eventos vasculares ocorreram entre os nove estudos de longo prazo (um ano ou mais de tratamento esquematizado, média de 139 semanas). Nesses estudos, o uso de inibidor seletivo da COX-2 associou-se ao aumento de 45% na incidência de eventos vasculares (rate ratio 1,45; $p = 0,005$), sem heterogeneidade significativa entre o rate ratio de eventos. No total, a incidência de eventos vasculares graves foi similar entre um inibidor seletivo da COX-2 e qualquer AINE tradicional (1,0%/ano vs 0,9%/ano). Contudo, observou se acentuada heterogeneidade entre os estudos que compararam um inibidor seletivo da COX-2 com naproxeno: eventos vasculares (rate ratio 1,57; $p = 0,0006$); infarto do miocárdio ($p = 0,04$); acidente vascular cerebral (AVC) ($p = 0,06$); morte vascular ($p = 0,02$), (BATLOUNI, 2010).

A meta-análise de TRELLE (2011) observar-se sobre o estudo da segurança cardiovascular de fármacos antiinflamatórios não esteróides que teve vinte e seis ensaios com 312 eventos acumulados contribuíram para a análise da mortalidade cardiovascular, contabilidade e para 46% de todos os óbitos. Todos os medicamentos exceto Naproxeno mostraram alguma evidência de aumento risco de morte cardiovascular em comparação com placebo (Figura 1). As razões de taxas estimadas para Morte foram superiores a 1,3 para o ibuprofeno (2,39, 0,69 a 8,64), diclofenaco (3,98, 1,48 a 12,70), celecoxib (2,07, 0,98 a 4,55), etoricoxib (4,07, 1,23 a 15,70), Rofecoxib (1,58, 0,88 a 2,84) e lumiracoxib (1,89, 0,64 a 7,09).

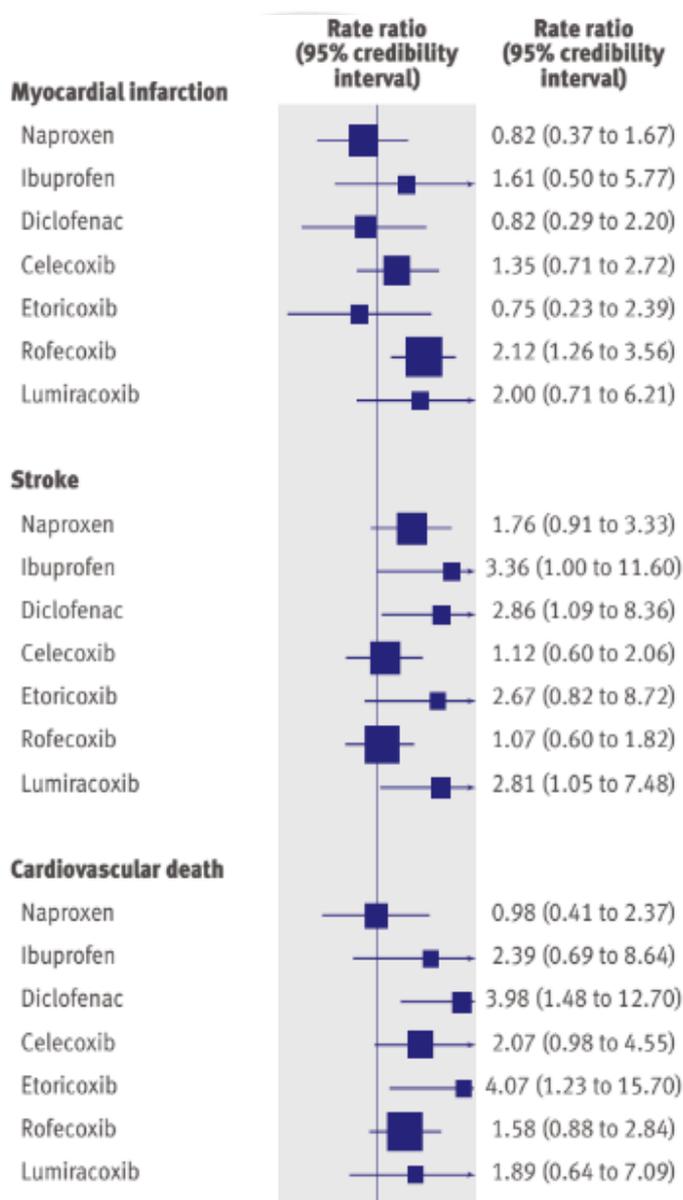


Figura 1. Extraído de: TRELLEN, 2011



Entretanto também foram observados dados não positivos sobre o naproxeno em relação ao aumento de pressão arterial retiradas de presentes no, englobando mais de 90 ensaios clínicos, demonstraram que os AINEs podem elevar a pressão arterial. Em ambas, a elevação ocorreu em maior magnitude nos pacientes hipertensos. Na análise de Pope e cols., indometacina e naproxeno elevaram a pressão arterial média em 3,59 mmHg e 3,74 mmHg, respectivamente. O aumento da pressão arterial provocado pelos AINEs associou-se ao declínio significativo das concentrações de prostaglandinas e renina (TRELLE, 2011).

Além disso, também se apresentou no trabalho *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study* (VIGOR) embora não fosse objetivo do estudo, observou-se maior incidência de infarto do miocárdio com rofecoxibe (0,4%/ano), comparado com naproxeno (0,1%/ano). Contudo, o sangramento gastrointestinal foi significativamente menor com rofecoxibe, comparado com naproxeno (RR (risco relativo) 0,4), (TRELLE, 2011).

Por fim, também foi levada em consideração a tabela resumo dos efeitos cardiovasculares dos AINEs e COXIBs produzidas pela Norma de Direção-Geral da Saúde de Lisboa, Ministério da Saúde de Portugal em conjunto com a Faculdade de Ciências Médicas de Nova Lisboa. Assim, reafirmam-se mais uma vez a tese do naproxeno ser um dos AINEs como menor efeito adverso cardiovascular (DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE. 013/2011).

Quadro IV – Síntese da evidência dos efeitos cardiovasculares dos AINEs e dos inibidores da COX-2

Ácido acetilsalicílico	Evidência clara de redução do risco de EAM, quando utilizado como antiagregante, baseado em grandes ECA em homens; menos evidência de benefício nas mulheres.
Naproxeno	Meta-análises de ensaios clínicos e estudos observacionais sugerem que é o AINE com menor toxicidade cardiovascular
Ibuprofeno	Existe pouca informação sobre risco cardiovascular proveniente de ensaios aleatorizados e controlados com placebo. A evidência de risco é contraditória.
Diclofenac	Várias meta-análises de estudos observacionais encontraram aumentos do risco de EAM. Numa meta-análise de ensaios clínicos encontrou-se evidência indireta de aumento de AVC e de morte cardiovascular, quando comparado com o placebo ou o naproxeno
Celecoxib	Num EAC com placebo em que foram utilizadas doses elevadas (200-400mg 2x/dia), verificou-se duplicação ou triplicação da frequência de enfarte do miocárdio, de forma dose-dependente. Noutro EAC não foi encontrado aumento de risco com uma dose diária única de 400mg/dia. No entanto, vários estudos observacionais não encontraram um sinal de risco elevado comparado com o rofecoxib ou outros AINEs.
Etoricoxib	Em duas meta-análises de ECA não existiram diferenças no risco de enfarte em relação ao placebo ou aos outros AINE; contudo, num deles o risco de morte cardiovascular com etoricoxib foi superior ao placebo e ao naproxeno. Em duas meta-análises não foram encontradas diferenças de eventos cardiovasculares em relação ao diclofenac. Em 2008 a Agência Europeia de Medicamentos recomendou o reforço da contra-indicação para doentes hipertensos não controlados.

Quadro 1. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0132011-de-27062011-atualizada-a-13022013.aspx>



Discussão

Em geral, esses estudos demonstraram que o naproxeno foi considerado o analgésico mais seguro para pacientes que precisam usar antiinflamatórios constantemente e são mais propensos a problemas cardiovasculares.

Entretanto, foram analisados também os efeitos adversos gastrointestinais e de aumento da pressão arterial do naproxeno comparando outros antiinflamatórios não esteroides, que mostraram que o naproxeno teve índices um pouco aumentados junto a outros AINEs tradicionais, demonstrando que deve se avaliar os riscos e os benefícios de cada medicamento para se ver o que melhor se adequar ao tratamento específico de cada paciente, levando em consideração os fatores de risco presentes nesses, como:

▪ **São considerados fatores de alto risco para hemorragia gastrointestinal:**

- a. Doentes idosos;
- b. Antecedentes pessoais de úlcera péptica;
- c. Utilização de corticosteróides sistêmicos;
- d. Utilização de anticoagulantes (varfarina ou outros)
- e. Utilização concomitante de ácido acetilsalicílico
- f. Infecção por *Helicobacter pylori*.

▪ **São considerados fatores de alto risco cardiovascular:**

- a. Antecedentes pessoais de acidente vascular cerebral;
- b. Antecedentes pessoais de acidente isquêmico transitório;
- c. Antecedentes pessoais de síndrome coronária aguda;
- d. Angina estável;
- e. Antecedentes pessoais de revascularização arterial;
- f. Doença arterial periférica.



Conclusões

É relevante entender que o Naproxeno é um AINEs que tem um perfil menos nocivo em relação a problemas cardiovasculares, mas também apresentar efeitos adversos em relação ao trato gastrointestinal. Assim, em verdade, mesmo que alguns medicamentos demonstrem ação positiva tem que a ação prolongada e doses altas do composto ativo associam-se com risco aumentado para qualquer AINEs em relação a efeitos colaterais.

Por fim, percebe-se importância do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes em uso de AINEs, sobretudo com atenção do médico e do farmacêutico, na avaliação do medicamento que melhor se adequa ao paciente e ao propósito terapêutico.

Referências Bibliográficas

1. BATLOUNI, Michel. Antiinflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 94, n. 4, p.556-563, abr. 2010. FapUNIFESP (SciELO).
2. BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMAN, Björn C. (Ed.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill Interamericana Editora, 2012. 2112 p.
3. BUER, Jonas Kure. Origins and impact of the term 'NSAID'. **Inflammopharmacology**, [s.l.], v. 22, n. 5, p.263-267, 27 jul. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10787-014-0211-2>.
4. DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE. **013/2011**: Antiinflamatórios não esteroides sistêmicos em adultos: orientações para a utilização de inibidores da COX-2. 013/2011 ed. Lisboa: Direção-geral de Saúde, 2011. 9 p.
5. HAWBOLDT, John. Adverse Events Associated with NSAIDs. **U.s. Pharmacist: A Jobson Publication**, New York., p.1-8, 15 dez. 2008. Mensal.
6. MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de Reumatologia Clínica**, São Paulo, v. 9, n. 2, p.53-63, 8 maio.
7. PINHEIRO, Rafael Mota; WANNMACHER, Lenita. Uso Racional de Antiinflamatórios Não Esteróides. **Uso Racional Medicamentos: Temas Relacionados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Cap. 16. p. 1-156.



8. TRELLE, S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. **Bmj**, [s.l.], v. 342, n. 111, p.7086-7086, 11 jan. 2011. BMJ.
9. WANNMACHER, Lenita; BREDEMEIER, Markus. Antiinflamatórios não-esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2. **Biblioteca Virtual em Saúde: MINISTÉRIO DA SAÚDE**, Brasília, v. 1, n. 2, p.1-6, jan. 2004.

