

“Viste como levantaram aquele edifício de grandeza imponente? - Um tijolo, e outro. Milhares. Mas, um a um. - E sacos de cimento, um a um. E blocos de pedra, que são bem pouco ante a mole do conjunto. - E pedaços de ferro. - E operários trabalhando, dia após dia, as mesmas horas...

Viste como levantaram aquele edifício de grandeza imponente?... À força de pequenas coisas!”

Josemaria Escrivá  
Caminho 823

Universidade Federal Fluminense  
Farmacologia para o 8º período  
Prof. Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança

# Analgésicos e Antiinflamatórios não-esteroidais

- ✓ Objetivo deste material didático é promover uma introdução ao estudo de farmacologia, motivar a leitura do tema em livros textos e diretrizes.
- ✓ Busca contribuir para que o(a) futuro(a) prescritor(a) esteja atento(a) aos critérios da prescrição racional de medicamentos, alicerçado em bases técnicas e éticas.
- ✓ Solicitamos o envio de sugestões e correções para o aprimoramento do material para [larb@vm.uff.br](mailto:larb@vm.uff.br)

# Analgésicos, Anti-térmicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)

- Provocação inicial: situações clínicas comuns.  
Como você faria?
- Mecanismo de ação - EFICÁCIA
- Grupos de AINES
- Analgésicos de uso comum – comparação.
  
- Efeitos colaterais - SEGURANÇA
- Montar tabela pessoal (Passo 3)
- Exercício de prescrição

## ***Objetivo importante para esta aula:***

***Amadurecer a escolha de fármacos para alívio da dor em pacientes com os riscos gastrointestinal e cardiovascular ETC.***

	<b>sem fatores de risco gastrointestinais</b>	<b>Um ou dois fatores de risco gastrointestinais</b>	<b>Muitos fatores de risco gastrointestinais ou sangramento prévio de ulcera</b>
<b>baixo risco cardiovascular (sem necessid. de dose baixa de aspirina)</b>			
<b>Alto risco cardiovascular (com necessid. de dose baixa de aspirina)</b>			

## Qual seria sua conduta? (plano A e B)

a proposta é motivar o pensar como prescritor(a) em situações do cotidiano.

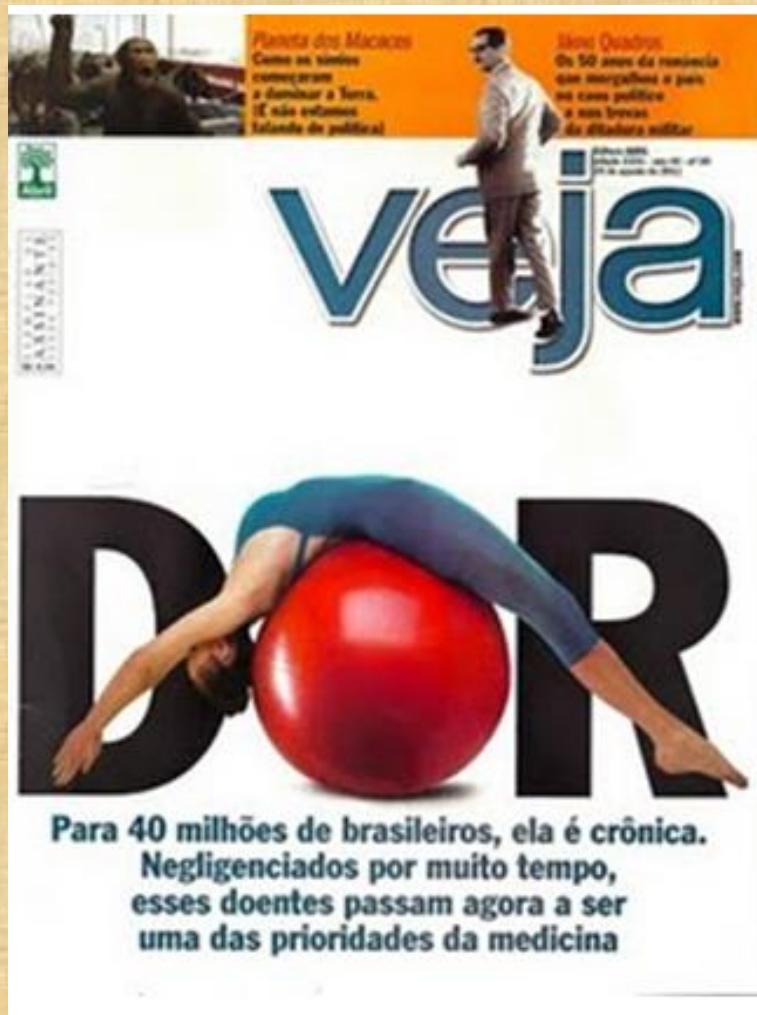
- 1) Com mais de 12 anos com diagnóstico de amigdalite: febre de 38°C. Além do antibiótico, qual fármaco usaria para dor/febre?
- 2) E sendo criança? Qual(is) evitaria ou seria(m) contra-indicado(s)? Justifique.
- 3) Paciente com febre “quebra ossos” (possível quadro de dengue).
- 4) Na dengue, qual(is) evitaria prescrever ou seria(m) contra-indicados? Justifique.
- 5) Paciente com dor e sinais flogísticos em joelho direito após queda e traumatismo. Qual a via de administração?

## Qual seria sua conduta? (Planos A e B)

- 6) Para uma paciente com dismenorréia...
- 7) Uma gestante com cefaléia...
- 8) Homem, 65 anos, após um futebol com os netos chega para consulta com “dor na coluna” (lombalgia)...
- 9) paciente com “pescoço duro” (torcicolo)...

DOR: “experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos desse tipo de dano”.

(Farmacologia Clínica, Fuchs e col., 2010)



**“Dor: Para 40 milhões de brasileiros, ela é crônica.**

Negligenciados por muito tempo, esses doentes passam agora a ser uma das prioridades da medicina.”

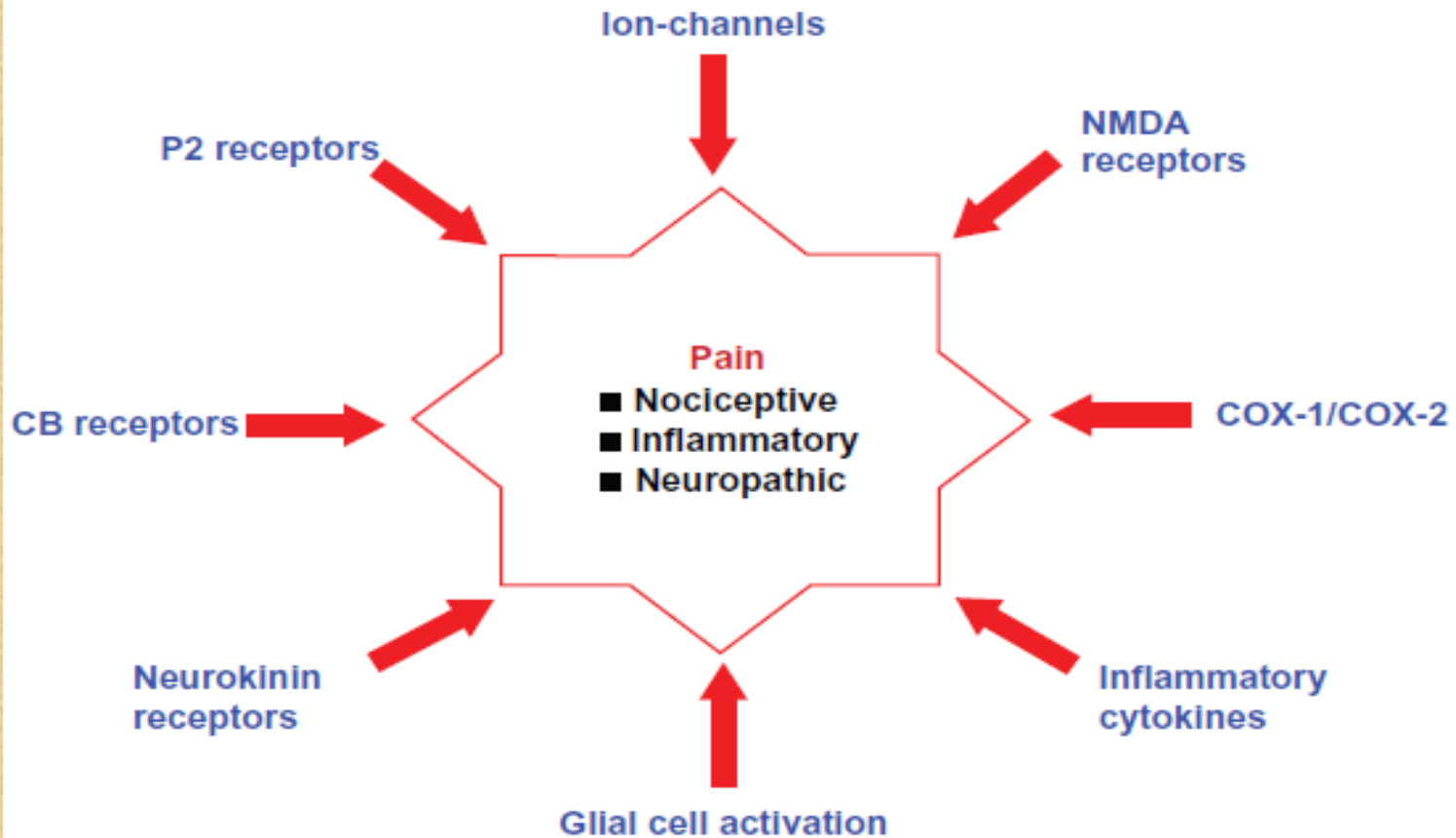
24 de Agosto de 2011

37.3% a 41.1% da população adulta apresenta dor crônica

(Journal of Pain Research 2011:4 279–286)

# FISIOPATOLOGIA DA DOR E SÍTIO DE AÇÃO DE DROGAS

Rao and Mohamed



**Figure 1** Summary of pain pathophysiology and some pain targets.

**Abbreviations:** CB, cannabinoid; COX, cyclooxygenase; NMDA, N-Methyl-D-aspartate.



## AINES, tema do cotidiano:

Tabela 1. Classes terapêuticas de maior frequência na prática de automedicação avaliada.

Classes terapêuticas	Eventos (n)	Frequência relativa(%)	Frequência cumulativa(%)
Analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios	38	44,7	44,7
Medicamento para o trato gastrintestinal	9	10,6	55,3
Suplementos minerais e vitamínicos	6	7,1	62,4
Cardiovasculares	6	7,1	69,5
Antialérgicos	5	5,9	75,4
Outros (alopáticos)	9	10,6	86,0
Medicamentos caseiros ou fitoterápicos	12	14,0	100,0
Total	85	100,0	100,0

**Análise do perfil de automedicação em mulheres idosas brasileiras.**

Ciência & Saúde Coletiva, 13(4):1219-1226, 2008

# Analgésicos, Anti-térmicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)

- Situações clínicas comuns. Como você faria?
- Mecanismo de ação - EFICÁCIA
- Grupos de AINES
- Analgésicos de uso comum – comparação.
  
- Efeitos colaterais - SEGURANÇA
- Montar tabela pessoal (Passo 3)
- Exercício de prescrição

# Escada analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS)

Opióides fortes  
+ Analgésicos e antiinflamatórios  
+ drogas adjuvantes

Opióides fracos  
+ Analgésicos e antiinflamatórios  
+ drogas adjuvantes

Analgésicos e antiinflamatórios  
+ drogas adjuvantes

***Para observar exemplos de fármacos analgésicos e adjuvantes no tratamento da dor.***

Quadro 3: Principais grupos de analgésicos.

Analgésico não opióide	Aines*	Opióide fraco	Opióide potente	Adjuvante
Dipirona	AAS	Codeína	Morfina	Anticonvulsivante
Acetaminofen	Diclofenaco	Cloridrato	Fentanila	Antidepressivo
AAS	Indometacina	de Tramadol	Petidina	Neuroléptico
Paracetamol	Ibuprofen		Buprenorfina	Benzodiazepínico
			Nalbufina	Anticolinérgico
			Metadona	
			Oxicodona	

**paracetamol = acetaminofeno !!**

\* Antiinflamatório não esteróide

***Relaxantes musculares***

**Crises dolorosas na doença falciforme**

Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29 no.3 São José do Rio Preto July/Sept. 2007

Quadro 9. Medicamentos adjuvantes da dor para uso em adultos

Classe	Droga	Dose terapêutica
Anticonvulsivantes	Carmabazepina	400 - 1200 mg/dia
	Gabapentina	150 - 3600 mg/dia
Antidepressivos	Amitriptilina	25 - 150 mg/dia
	Imipramina	25 - 200 mg/dia
	Nortriptina	50 - 150 mg/dia
	Clorimipramina	50 - 150 mg/dia
	Fluoxetina	20 - 40 mg/dia
	Neurolépticos	Clorpromazina
	Haloperidol	1 - 5 mg/dia
Benzodiazepínicos	Diazepan	2 - 10 mg/dia VO 2 - 5 mg/dia EV
	Lorazepan	0,5 - 3 mg/dia
		4,5 - 15 mg/dia VO
		0,5 - 2 mg/dia EV
	Midazolam	1 - 3 mg/dia IM 0,5 - 5 mg/h EV contínuo
Anticolinérgicos	Biperideno	2 - 6 mg/dia VO 5 - 10 mg/dia parenteral
	Prometazina	25 - 75 mg/dia
	Hioscina	10mg até 4x dia

## **relaxantes musculares**

representam uma importante classe de ADJUVANTES de apoio no alívio da DOR aguda e crônica e serão abordados adiante nesta aula.

Exemplos:

- Ciclobenzaprina
- Carisoprodol
- Orfenadrina
- Baclofeno

# **ANTIINFLAMATÓRIOS, ANALGÉSICOS E ANTIREUMÁTICOS**

Acido Acetil Salicilico ( AAS ) 100, 500 mg (I)

Acido Mefenamico 500 mg (I)

Ciclobenzaprina 5 mg (I)

Cloroquina 150 mg. (I)

Condroitina 400 m,g. (M)

Dexametasona 0,1% creme (I)

Diclofenaco Potássio 50 mg. (I)

Diclofenaco Sódio 50 mg. (I)

Dipirona 500 mg. comp. gotas (I)

Glucosamina 500, 750 mg. (M)

Hidroxicloroquina 400 mg. (M)

Ibuprofeno 300 mg. (M)

Meloxicam 7,5 mg (I)

Nimesulida 100 mg. (M)

Paracetamol 500 mg. (I)

Prednisona 5,20 mg. (I)

## 5 2. ANTIINFLAMATÓRIOS , ANALGÉSICOS E ANTIREUMÁTICOS.

- ✓ **AAS 100, 500 mg (I)**
- ✓ Cloroquina 150 mg. (I)
- ✓ Condroitina 400 m,g. (M)
- ✓ Dexametasona 0,1% creme (I)
- ✓ **Diclofenaco Potássio 50 mg. (I)**
- ✓ **Diclofenaco Sódio 50 mg. (I)**
- ✓ **Dipirona 500 mg. comp. E 500 mg/ml. gotas (I)**
- ✓ Glucosamina 500, 750 mg. (M)
- ✓ Hidroxicloroquina 400 mg. (M)
- ✓ **Ibuprofeno 300 mg. (M)**
- ✓ **Nimesulida 100 mg. (M)**
- ✓ **Paracetamol 500 mg comp. e gotas. (I)**
- ✓ Prednisona 5, 20 mg. (I)



# ANTIINFLAMATÓRIOS e ANALGÉSICOS da farmácia universitária da UFF.

✓ **AAS 100, 500 mg (I)**

Observar diferenças nas dosagens/efeitos:

antiagregante X analgésico X antiinflamatório.

✓ **Diclofenaco Sódio 50 mg. Diclofenaco Potássio 50 mg. (I)**

Qual a diferença para um hipertenso?

✓ **Dipirona 500 mg. comp. E 500 mg/ml. gotas (I)**

Quantas gotas usar ?

✓ **Ibuprofeno 300 mg. (M)**

Analgésico ou AINE ?

✓ **Nimesulida 100 mg. (M)**

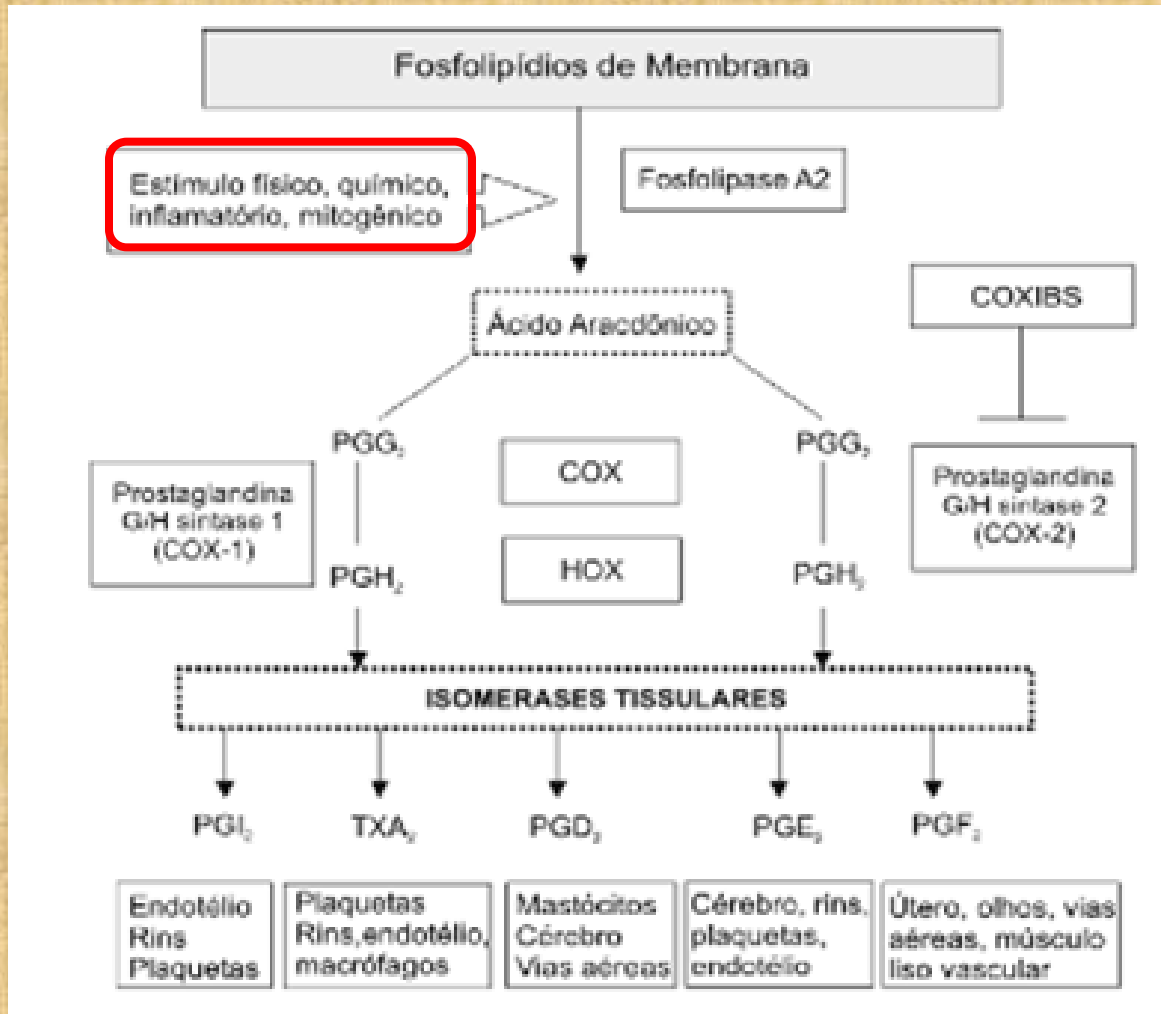
Quantas vezes ao dia posso usar e alertar apresentações SR ?

✓ **Paracetamol 500 mg comp. e gotas. (I)**

alertar apresentações!!

# Analgésicos, Anti-térmicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)

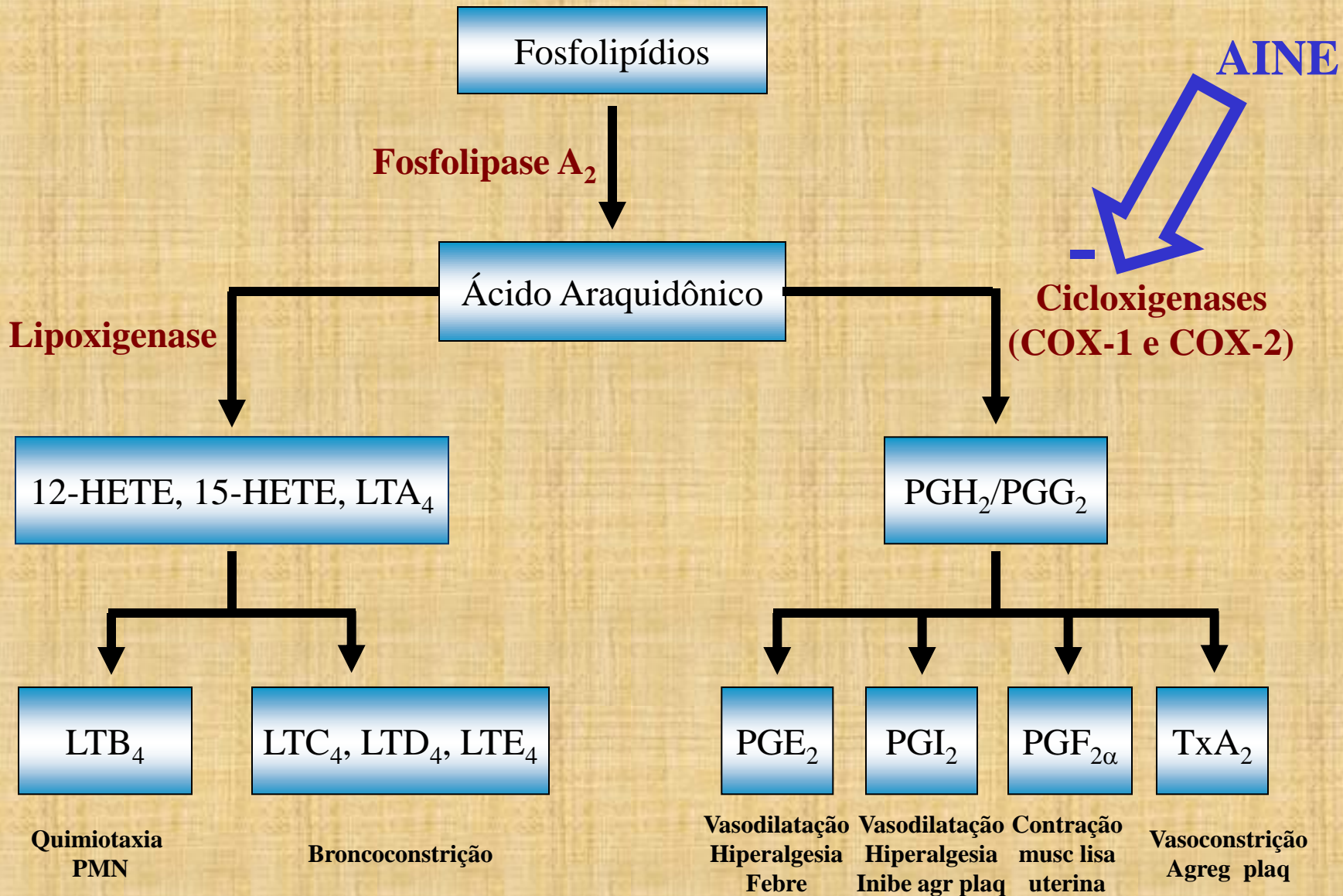
- Situações clínicas comuns. Como você faria?
- **Mecanismo de ação** - EFICÁCIA
- Grupos de AINES
- Analgésicos de uso comum – comparação.
  
- Efeitos colaterais - SEGURANÇA
- Montar tabela pessoal (Passo 3)
- Exercício de prescrição



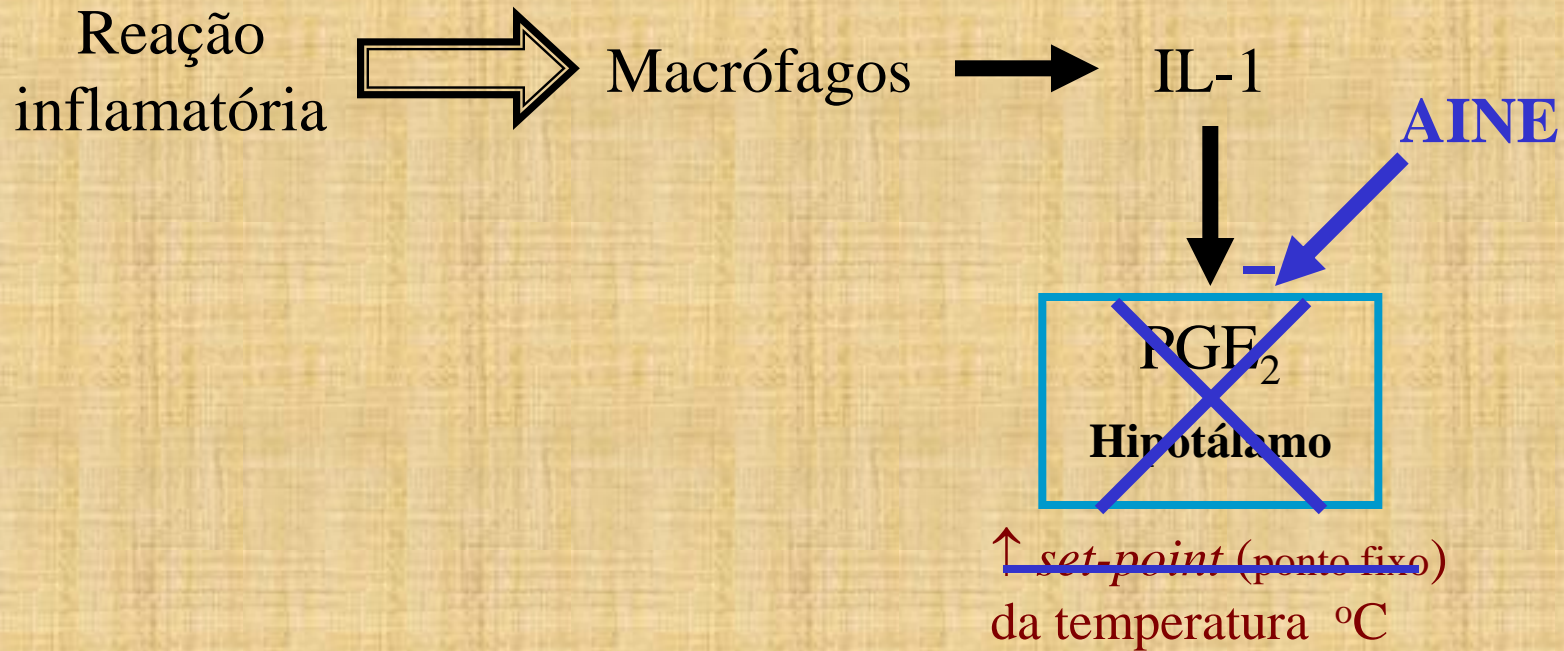
**Produção de prostanoídes a partir do metabolismo do ácido araquidônico.**

Adaptado de Fitzgerald e col. HOX (hidroperoxidase)

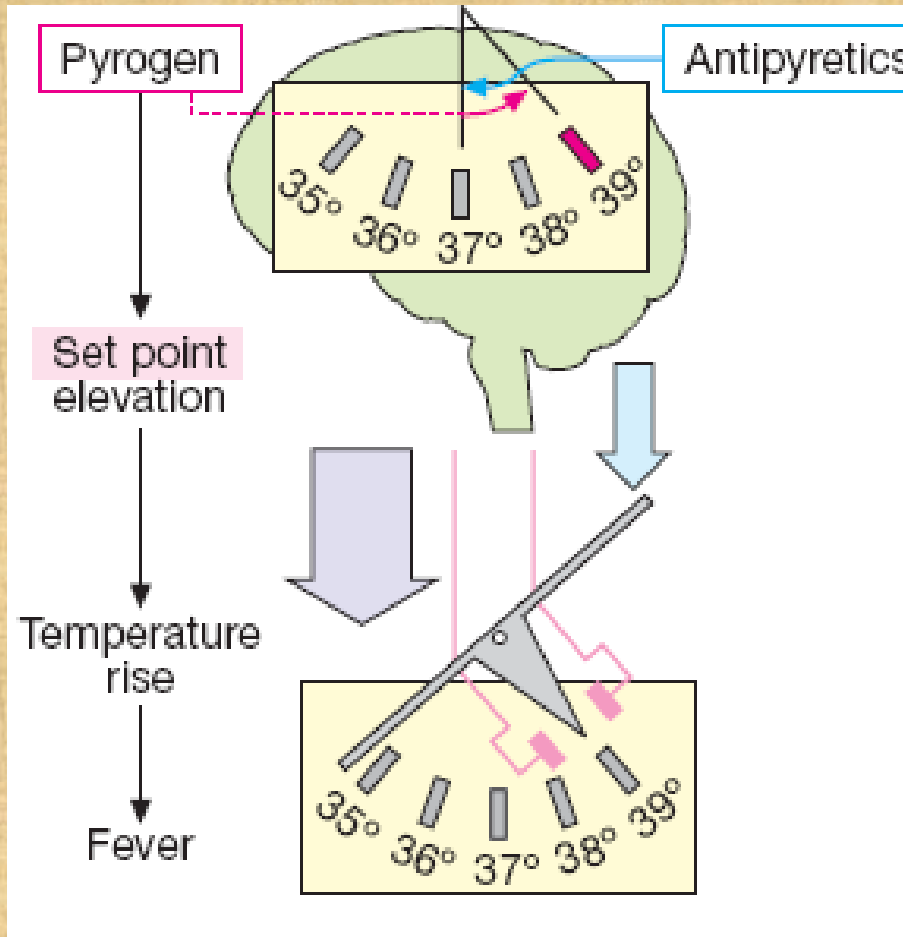
[www.scielo.br/imag/revistas/rba/v52n4/pn4a14g2.gif](http://www.scielo.br/imag/revistas/rba/v52n4/pn4a14g2.gif)



# Efeito antipirético

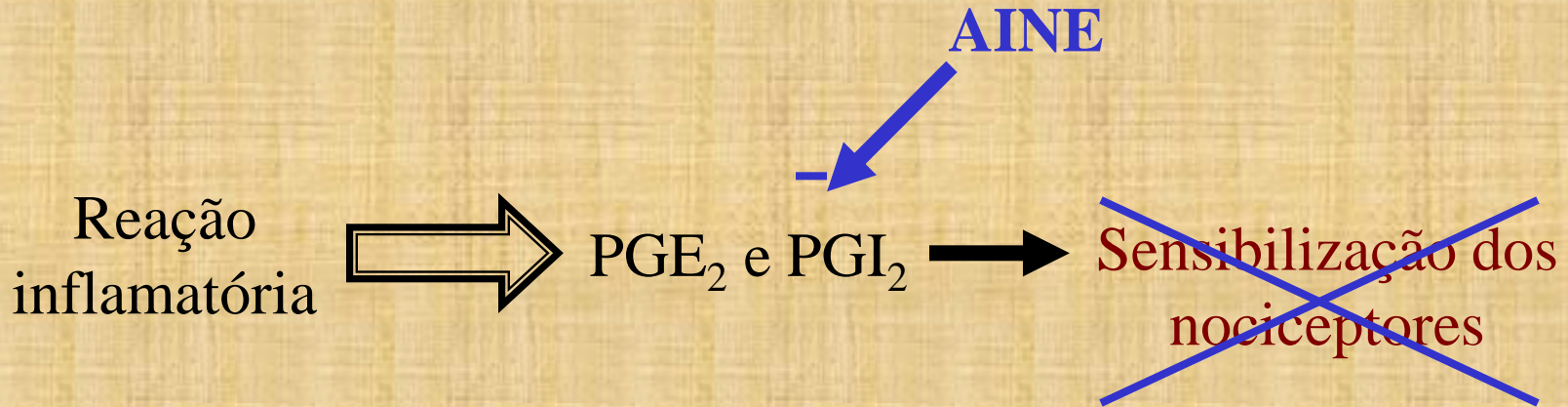


# Distúrbio da termoregulação



Sugerimos a consulta ao livro texto com excelentes imagens de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000

# Efeito analgésico



PGL estimulam diretamente as terminações nervosas livres.

- AINES: são úteis em doenças associadas a um aumento da síntese de PGL (artrite, bursite, dor de dente, dismenorréia), porém **não evitam a progressão da lesão patológica**.
- Em combinação com opióides: dor pós-operatória; pacientes oncológicos etc.
- Alívio de cefaléia: pode estar relacionada à abolição do efeito vasodilatador das PGL sobre vasos cerebrais.

# **Efeito antiinflamatório**

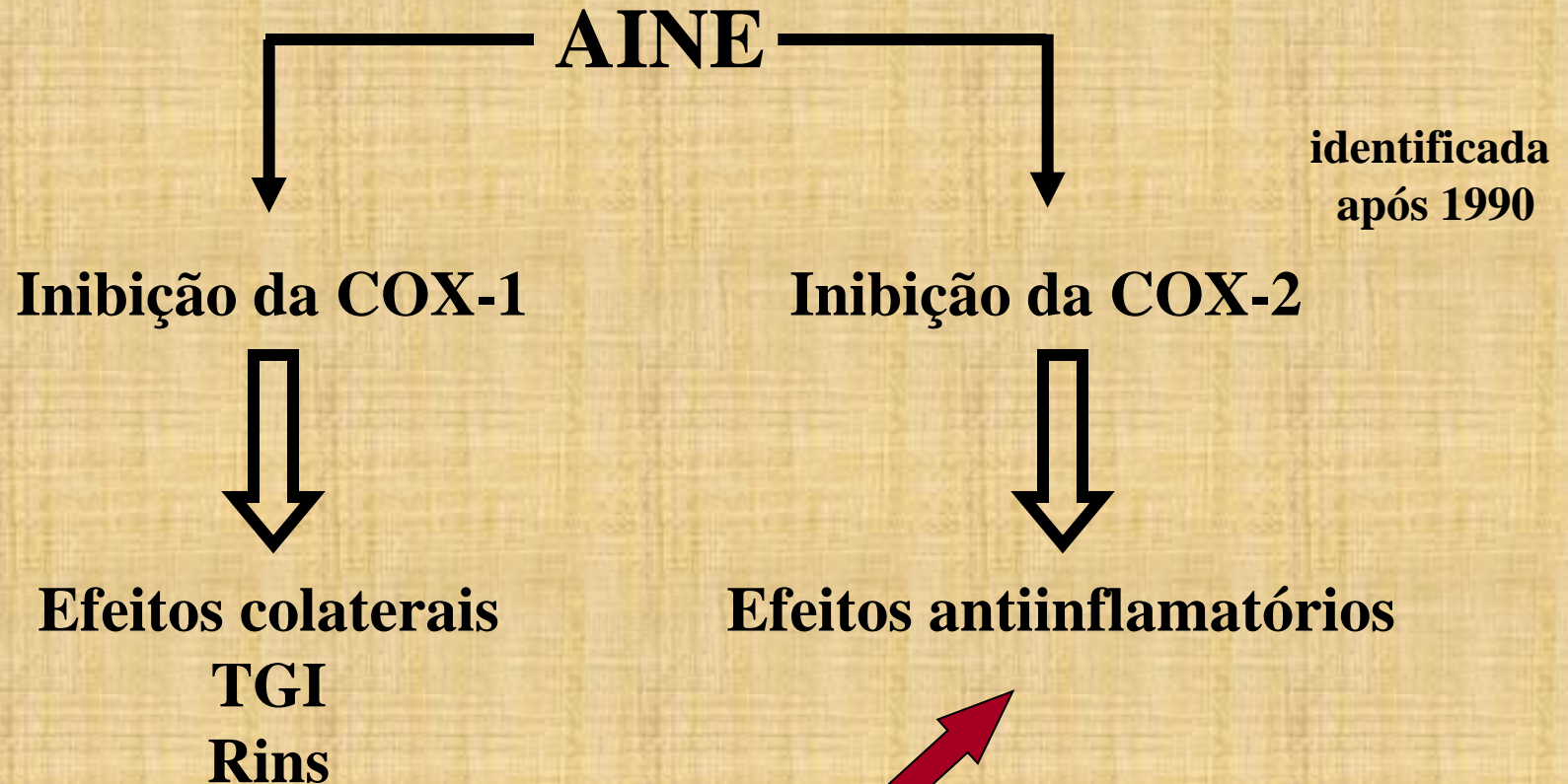
Redução dos produtos da ação da COX que atuam sobre componentes da resposta inflamatória e imune.

- » Vasodilatação → calor + rubor
- » Edema
- » Dor
- » Impotência funcional



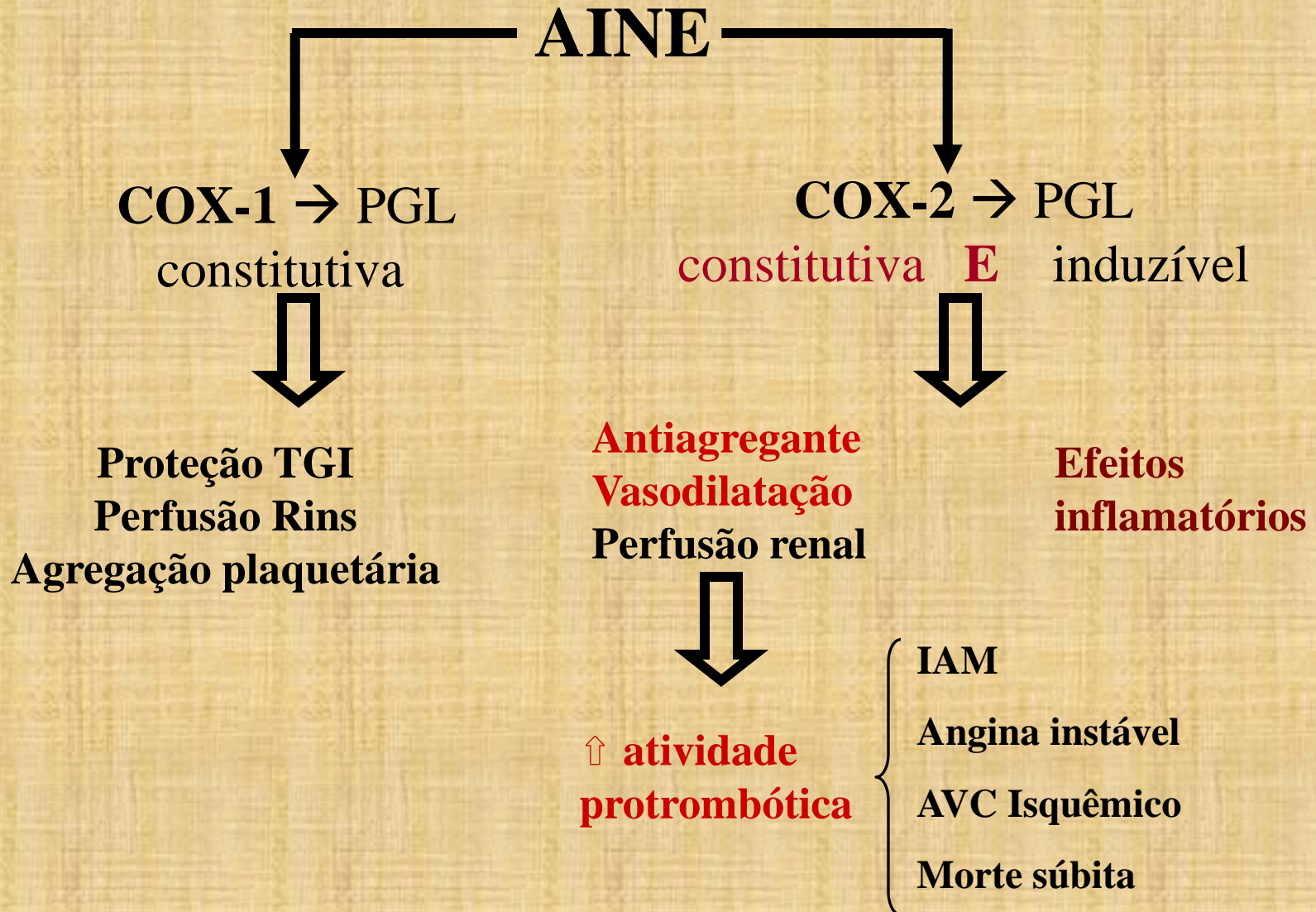
# Mecanismo de ação

Em 1991, evidenciou-se a existência de 2 isoformas da enzima ciclo-oxigenase (COX)



**Novos fármacos seletivos para a COX-2**

# Mecanismo de ação e agressão



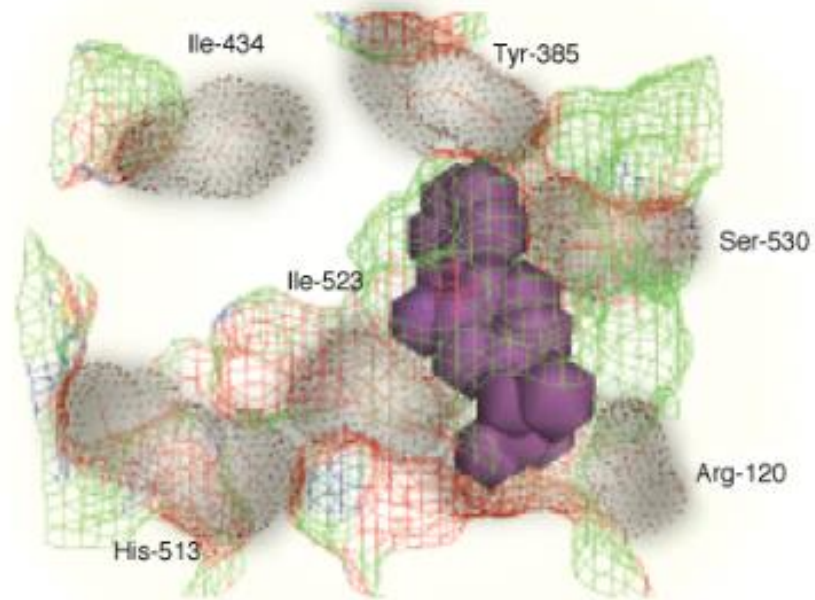
# Mecanismo de ação

AINEs são ácidos orgânicos

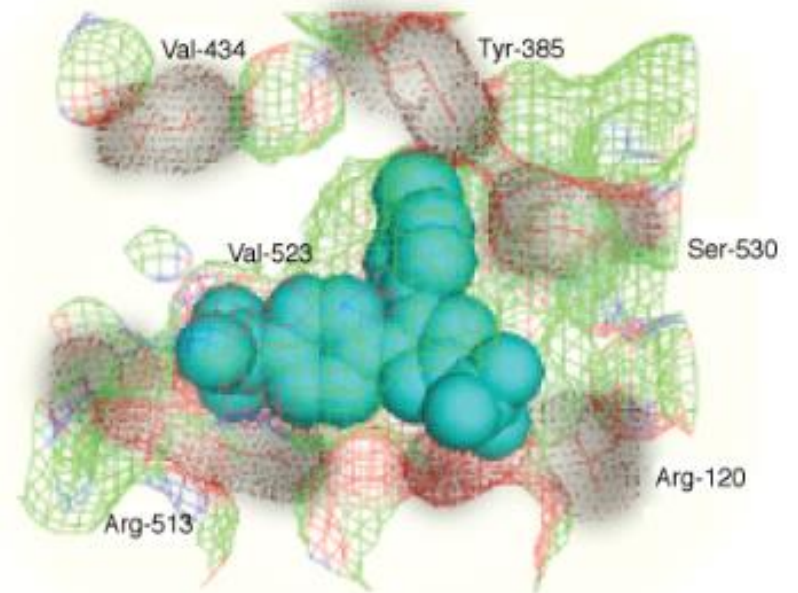
- **COX-1** = Constitutiva
  - Função homeostática (principalmente TGI e rins)
  - Outras funções:
    - Agregação plaquetária
    - Diferenciação de macrófagos
- **COX-2**
  - Induzida em células inflamatórias quando ativadas  
São mediadores: IL-1 e TNF- $\alpha$
  - Outras funções “**constitucionais**” = **fisiológicas**:
    - Anti-agregação plaquetária e vasodilatação;
    - Função renal (importante!);
  - Possível ligação ao desenvolvimento de neoplasias (alta expressão em câncer de mama e colorretal)
    - Presente no SNC
- **COX-3**
  - Recentemente descrita

Hiperexpressão de COX-2 gera PGE<sub>2</sub>  
e outros eicosanoides que promovem  
crescimento do tumor

COX-1



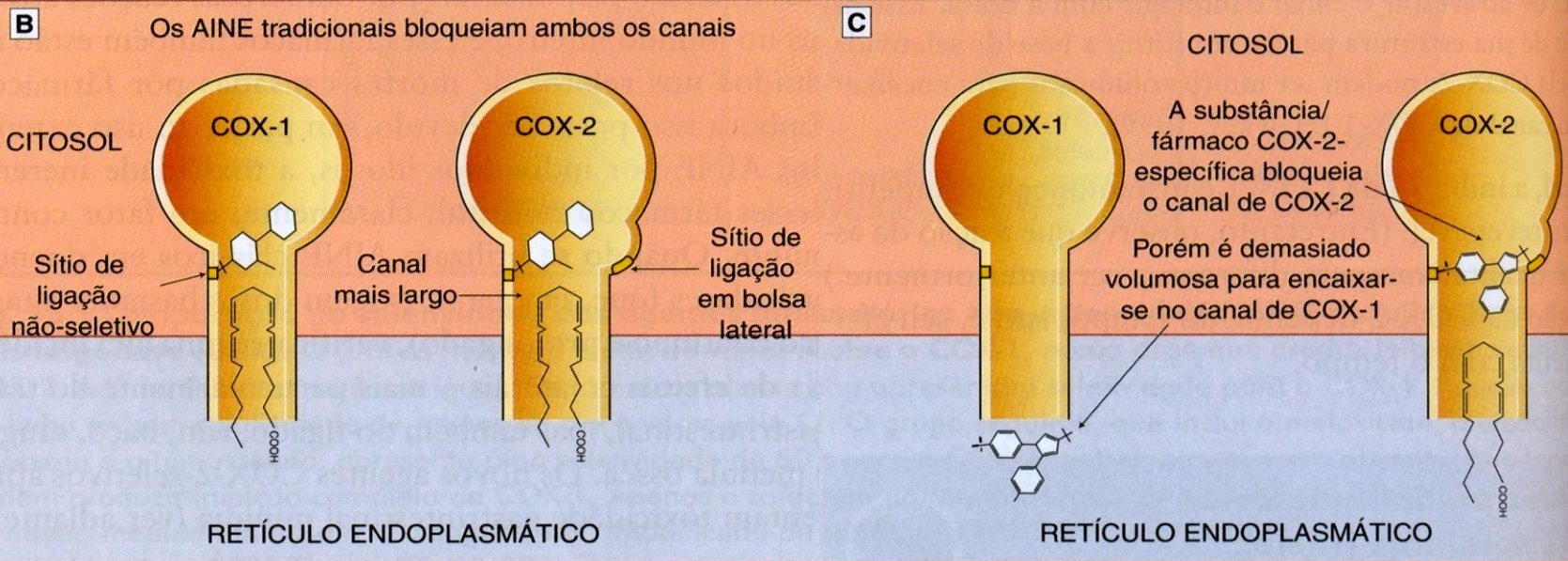
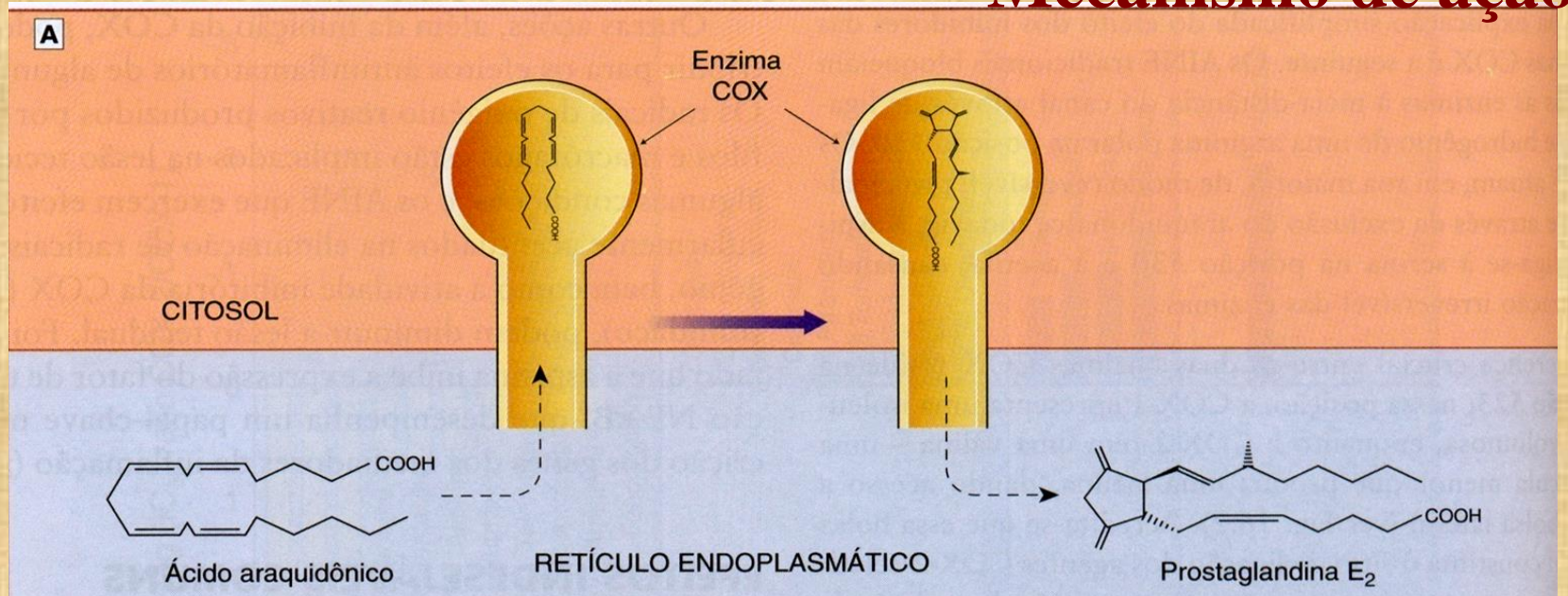
COX-2



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# Mecanismo de ação



# Analgésicos, Anti-térmicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)

- Situações clínicas comuns. Como você faria?
- Mecanismo de ação - EFICÁCIA
- **Grupos de AINES**
- Analgésicos de uso comum – comparação.
- Efeitos colaterais - SEGURANÇA
- Montar tabela pessoal (Passo 3)
- Exercício de prescrição

**A** Chemical similarity (arbitrary scale)

Aspirin	●	Salicylic acids
Sodium salicylate	●	
Diffunisal	●	
Ketorolac	●	Acetic acids
Indomethacin	●	
Tolmetin	●	
Nabumetone	●	
Sulindac	●	
Etodolac	●	
Diclofenac	●	
Lumiracoxib	●	
Flurbiprofen	●	Propionic acids
Ketoprofen	●	
Fenoprofen	●	
Naproxen	●	
Ibuprofen	●	
Meclofenamate	●	Fenamic acids
Celecoxib	●	Diarylheterocyclics } Sulfonamides
Valdecoxib	●	
Rofecoxib	●	Sulfones }
Etoricoxib	●	
Piroxicam	●	Enolic acids
Meloxicam	●	
Acetaminophen	●	Others

Black: tNSAID

Red: COX-2 inhibitors

# • Grupos de AINES

## Tabela 1 - Classificação dos AINH

1. Ácidos e ésteres salicílicos: AAS, diflunisal, benorilato
2. Ácidos acéticos - fenilacéticos: diclofenac, alclofenac, , cetorolaco :
3. Ácidos carbo e heterocíclicos: etodolac, indometacina, sulindac, tolmetin
4. Ácidos propiônicos: carprofen, flurbiprofen, cetoprofen, oxaprozin, suprofen, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno
5. Ácidos fenâmicos: flufenâmico, mefenâmico, meclofenâmico
6. Oxicams: piroxicam, sudoxicam, isoxicam, tenoxicam, meloxicam
7. Compostos não ácidos: nabumetona
8. Coxibs:
  - Sulfonamidas: celecoxib, valdecoxib
  - Metilsulfonas: etoricoxib e ~~rofecoxib~~
  - Ácido arilacético: lumiracoxib.
9. Sulfonanilida: nimesulida #

# Nimesulida é contraindicada em crianças



# Mecanismo de ação

COMO SE DIVIDEM OS AINE'S PELO MECANISMO DE INIBIÇÃO DA CICLOXIGENASE:

## **(1) Irreversível**

(Inativação Irreversível da enzima):

Aspirina, Indometacina, diclofenaco;

## **(2) Competitiva reversível**

(compete com o ácido araquidônico, substrato):

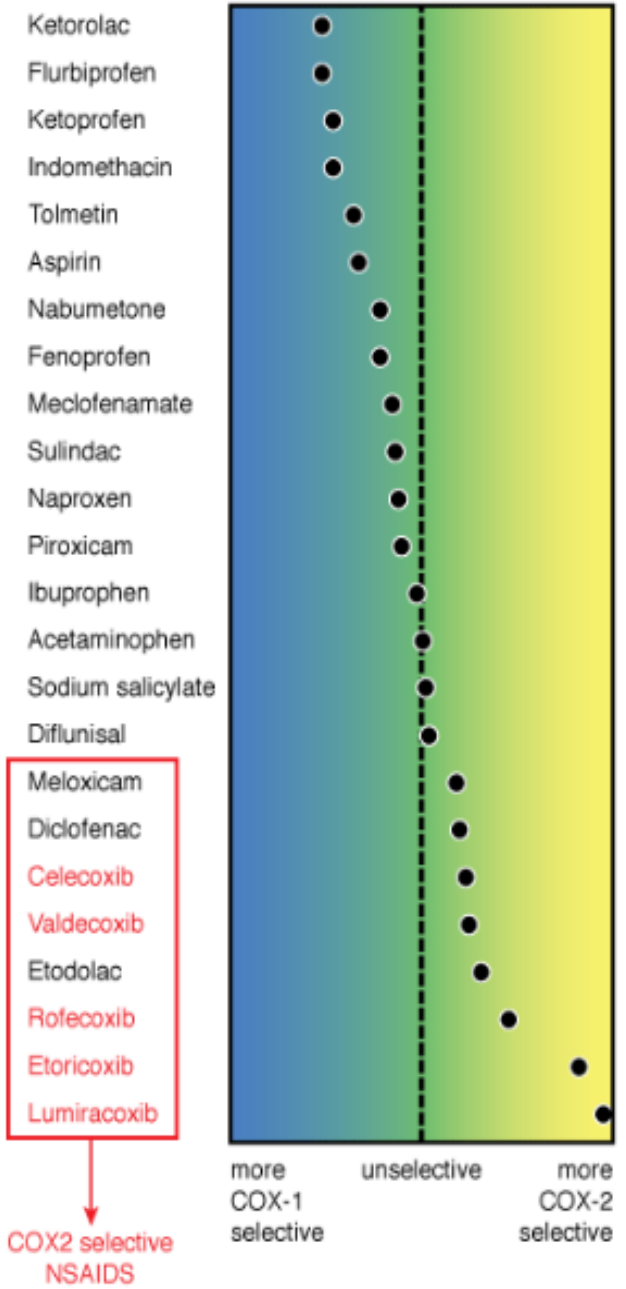
Ibuprofeno, Naproxeno, Piroxicam, Ácido Mefenâmico;

## **(3) Não Competitiva Reversível:**

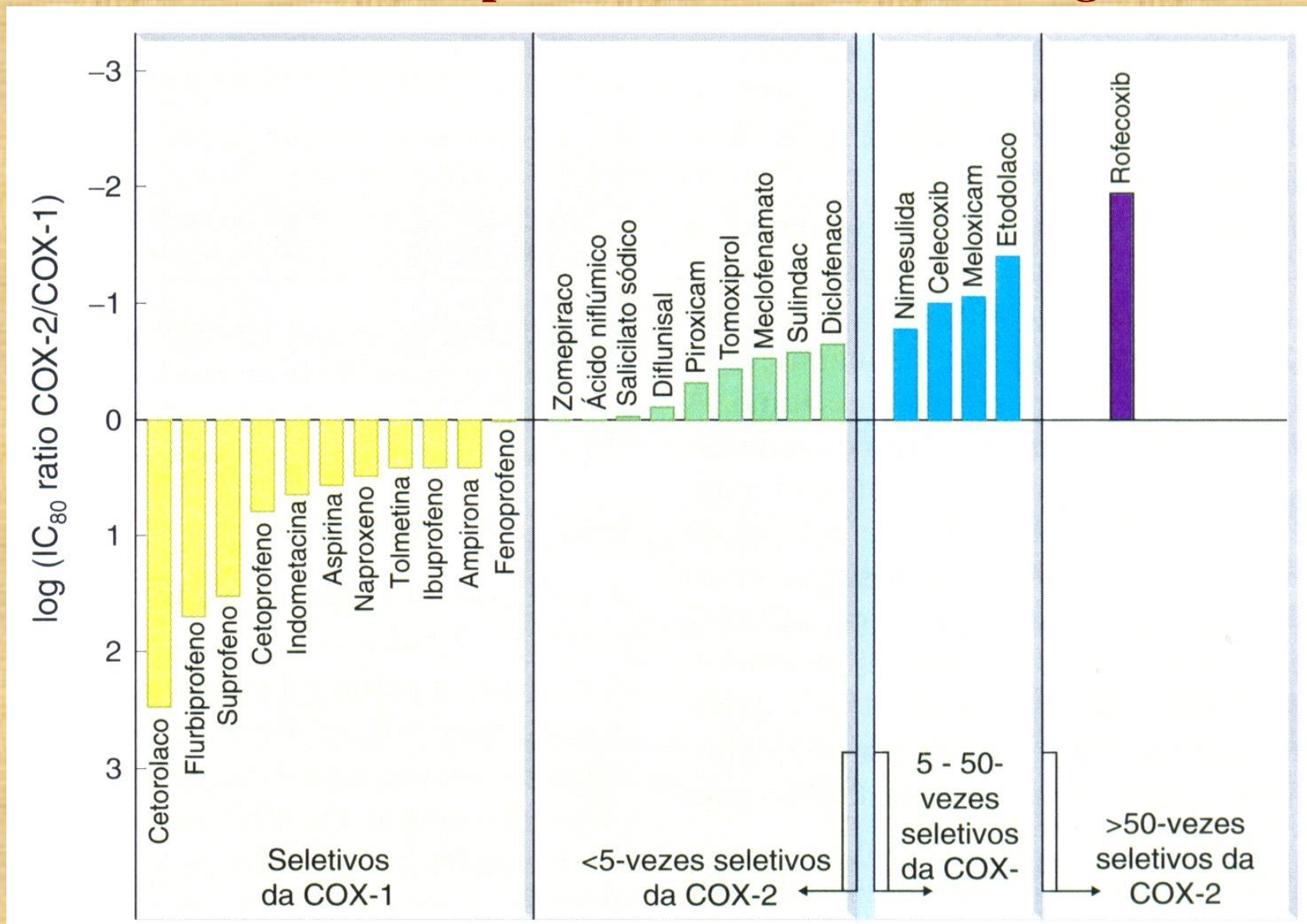
Paracetamol, Fenilbutazona, Nimesulida, Dipirona, Sulindaco;

(Têm propriedades antioxidantes ou aprisionamento de radicais livres que estimulam a enzima).

**B** COX isoform selectivity (log scale)



# Comparação da seletividade dos agentes antiinflamatórios não-esteroidais para isoenzimas da ciclooxigenase



Fonte: Rang e Dale; 5ª edição - 2003

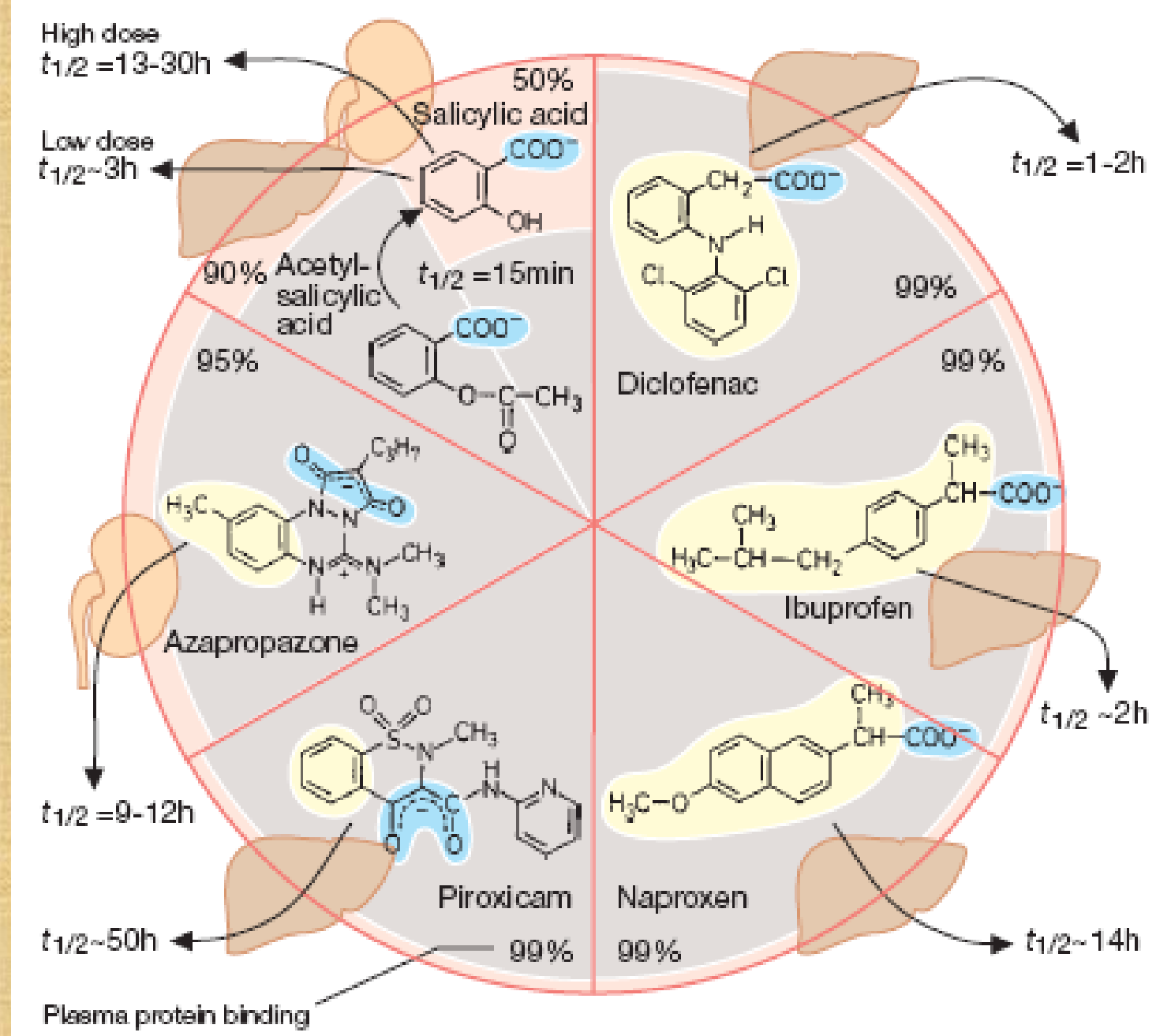
# **Analgésicos, Anti-térmicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)**

- Situações clínicas comuns. Como você faria?
- Mecanismo de ação - EFICÁCIA

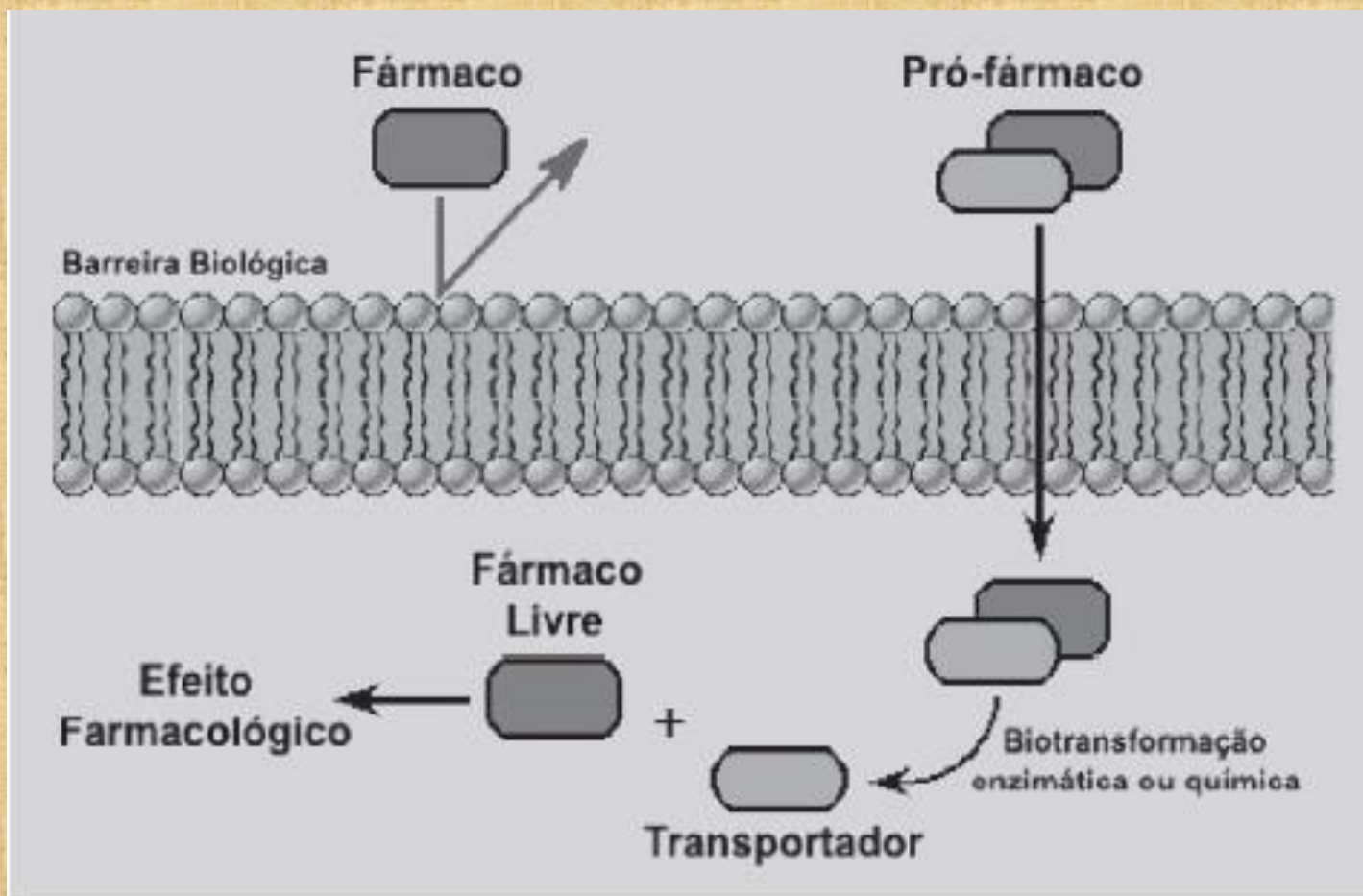
- Grupos de AINES

## **farmacocinética**

- Analgésicos de uso comum – comparação.
- Efeitos colaterais - SEGURANÇA
- Montar tabela pessoal (Passo 3)
- Exercício de prescrição



Sugerimos a consulta ao livro texto com excelentes imagens de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000



**FIGURA 1** - Representação esquemática do conceito de pró-fármaco (adaptado de Bundgaard, 1985)

**Tabela 31-4** Parâmetros farmacocinéticos dos AINEs e do acetaminofeno

Fármacos	Horas para o Pico dos Níveis Plasmáticos*	Meia-vida de Eliminação (h)	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	Razão COX-1:COX-2 <sup>§</sup>
Acetaminofeno <sup>†</sup>	0,5-1	2-4	25	3,7 <sup>¶</sup>
Ácido mefenâmico	2-4	2	>90	—
Aspirina	— <sup>‡</sup>	0,25	60-80	0,3
Celecoxibe	3	10-12	97	7,6
Cetoprofeno	1,2	2-2,5	99	0,3
Cetorolaco	1	2-9	99	1,8
Diclofenaco	1	1-2	99	2,8
Diflunisal	2-3	8-12	99	4,5
Etodolaco	1,5-2	6-7	99	10
Fenoprofeno	2	2-3	99	—
Flurbiprofeno	1-2	2-3	99	—
Ibuprofeno	2	2-4	90-99	0,1
Indometacina	2	4-5	99	0,1
Meloxicam	4-5	15-20	99	11,2
Nabumetona	— <sup>‡</sup>	22-30	99	1,5
Naproxeno	2-4	12-16	99	0,1
Oxaprozina	1,5-3,5	>40	99	0,4
Piroxicam	3-5	50	99	0,1
Salicilato de sódio	1-2	2-12	60-80	—
Sulindaco	— <sup>‡</sup>	8	93-98	0,1
Tolmetina	0,5-1	1-5	99	0,4
Valdecoxibe	3	8-11	98	28

\*Para comprimidos ou cápsulas de liberação normal tomadas oralmente sem alimento no estômago.

<sup>†</sup>Paracetamol em muitos países.

<sup>‡</sup>Convertido rapidamente a um metabólito ativo.

<sup>§</sup>Determinado no sangue total.

<sup>¶</sup>Baixa afinidade por ambas as isoformas de COX.

Nomes comerciais mais comuns:

**Paracetamol** = Dôrico® = Tylenol® = Eraldor® ;

**Dipirona** = Novalgina® = Baralgin® ;

**Aspirina** = Ácido Acetil Salicílico = AAS = Bufferin® ;

**Diclofenaco** (de Sódio ou de Potássio) = Cataflan® = Voltaren®  
= Flogan® = Biofenac® etc;

**Piroxicam** = Feldene® = Piroxene® = Inflamene®;

**Nimesulida** = Scaflam® = Nisulid® ; Arflex (200mg)

**Meloxicam** = Movatec®;

**Ibuprofeno** = Motrim®; Alivium®; Dalsy®; Advil® Buscofen®

**Naproxeno** = Naprosym®;

**Indometacina** = Indocid®; (inibidor direto da motilidade de neutrófilos)

**Ácido Mefenâmico** = Ponstam®.

**Celecoxib** = Celebra®; **Etoricoxib** = Arcoxia®

**Etodolaco** = Flancox®; ®;

**cetorolaco** de trometamol = deocil®, toragesic®;

**Lumiracoxib** = Prexige®

Valdecoxib = Bextra® - retirado do mercado

Rofecoxib = Vioxx® - retirado do mercado



# Qual seria sua escolha? (plano A e B)

1) Com mais de 12 anos com diagnóstico de amigdalite: febre de 38°C. Além do antibiótico, qual fármaco usaria para dor/febre?

- Considerar primeiramente os **Analgésicos simples!**
- **AINEs**

2) E sendo criança? Qual(is) evitaria ou seria(m) contra-indicado(s)? Justifique.

Vejamos o que dizem os especialistas...

# USO RACIONAL DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS (AINH) EM PEDIATRIA

- ✓ **paracetamol (7-15 mg/Kg) e ibuprofeno (4-10 mg/kg) mostraram efetividade semelhante no controle da dor;**
- ✓ o ibuprofeno foi mais efetivo na redução da febre (1).
- ✓ **Desaconselha-se o uso de Nimesulida e ácido acetil salicílico em crianças menores de 12 anos devido ao risco de síndrome de Reye.**

Referências bibliográficas: 1. Bricks LF e Silva, CAA. Recomendações para o uso de antiinflamatórios não-hormonais em pediatria. *Pediatria (São Paulo)* 2005; 27(2): 114-25. 2. Perrot et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating childrens's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc. Med* 2004; 158 (6): 521-6 . 3. Gupta, P and Sachdev HPS. Safety of Oral Use of Nimesulide in Children: Systematic Review of Randomized Controlled Trials

# USO RACIONAL DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS (AINH) EM PEDIATRIA

Recentemente, a CFT excluiu a nimesulida 50 mg/mL solução oral e incluiu ibuprofeno 50 mg/mL na Relação de Medicamentos Essenciais para a Rede Básica. Essas decisões foram baseadas nos estudos que se seguem e das considerações:

- Em revisão do assunto feita por Bricks e Silva (2005) citando metanálise que incluiu 17 estudos aleatorizados (1820 crianças e adolescentes) verificou-se que o **paracetamol (7-15 mg/Kg) e ibuprofeno (4-10 mg/kg) mostraram efetividade semelhante no controle da dor** (3 estudos em 186 crianças) e que o ibuprofeno foi mais efetivo na redução da febre (1).
- Em maio de 2005, o laboratório produtor de **nimesulida**, emitiu alerta **desaconselhando seu uso em crianças menores de 12 anos**, em face ao relato de **dois** episódios de **síndrome de Reye** em Portugal, possivelmente associados ao seu uso.(2)

Referências bibliográficas: 1. Bricks LF e Silva, CAA. Recomendações para o uso de antiinflamatórios não-hormonais em pediatria. *Pediatria (São Paulo)* 2005; 27(2): 114-25. 2. Perrot et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating childrens's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc. Med* 2004; 158 (6): 521-6 . 3. Gupta, P and Sachdev HPS. Safety of Oral Use of Nimesulide in Children: Systematic Review of Randomized Controlled Trials

# USO RACIONAL DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS (AINH) EM PEDIATRIA

- Metanálise realizada por Gupta e Sachdev (2003) revelou um aparente **maior risco** (2,7 vezes, mas valor de P não-significativo) de **elevação enzimática hepática** quando se comparou **nimesulida** a outros recursos (placebo e outras drogas) (3).

Concluindo, por conta da sua toxicidade e riscos terapêuticos: **sangramentos gastrintestinais, alterações de coagulação, insuficiência renal, síndrome de Reye (AAS como antiinflamatório) e patologias de ordem alérgica, os AINH devem ser prescritos para as crianças e os adolescentes, apenas quando apresentarem sintomas refratários ao uso de dipirona ou paracetamol**, ou caso se trate de doenças reumatológicas crônicas como Artrite Juvenil e Febre Reumática.

## Referências bibliográficas:

1. Bricks LF e Silva, CAA. Recomendações para o uso de antiinflamatórios não-hormonais em pediatria. *Pediatria (São Paulo)* 2005; 27(2): 114-25. 2. Perrot et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating childrens' pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc. Med* 2004; 158 (6): 521-6 . 3. Gupta, P and Sachdev HPS. Safety of Oral Use of Nimesulide in Children: Systematic Review of Randomized Controlled Trials

# Analgésicos, Anti-térmicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)

- Situações clínicas comuns. Como você faria?
- Mecanismo de ação - EFICÁCIA
- Grupos de AINES
- Analgésicos de uso comum – comparação.
- **Efeitos colaterais - SEGURANÇA**
- Montar tabela pessoal (Passo 3)
- Exercício de prescrição

Ministério da Saúde.

# Uso Racional de Medicamentos

temas selecionados

PRINCIPAIS RISCOS  
DOS AINEs  
RESUMO

# Efeitos colaterais

20-30% das internações > 60 anos

## Distúrbios gastrointestinais

- **PGE<sub>2</sub> estimula produção de muco e promove tamponamento (bicarbonato), além de modular negativamente a secreção de HCl.**
- Perda da ação protetora sobre a mucosa e deixa de inibir a secreção ácida
- Dispepsia, diarreia (ou constipação), náuseas, vômito.
- Sangramento gástrico e ulceração (principalmente em uso crônico)

## Reações cutâneas

- Todos.
- Erupções leves, urticária, reações de fotossensibilidade

Gravidez → “prolongamento”. PGE e PGF → aumenta horas antes do parto

- risco de malformação orofacial quando o AINE foi usado durante o 1º trimestre de gravidez;#
- contraindicado após **30 semanas** de gestação pelo risco de **fechamento prematuro do ducto arterial e diminuição do líquido amniótico.**# (PRM, MS,2012)
- **NOTA: AINEs podem levar à redução do sangramento vaginal**



## Cuidado com associação AAS + outros AINEs !

- AAS (mesmo em baixa dose) potencializa efeito lesivo GI pelos AINEs (inclusive pelos coxibs)
- A inibição de COX 2 impede a produção de lipoxigenase A4, responsável pela adaptação da mucosa gástrica aos inibidores da COX 1

**Table 1. One-year risk of gastrointestinal bleeding due to NSAID<sup>a</sup>**

Age range (years)	Chance of gastrointestinal bleed due to NSAID	Chance of dying from gastrointestinal bleed due to NSAID
	<i>Risk in any 1 year is 1 in:</i>	
16-45	2100	12 353
45-64	646	3800
65-74	570	3353
<u>&gt; 75</u>	110	647

Abbreviations: NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drug.

<sup>a</sup> Data are from Blower,<sup>8</sup> recalculated in Moore<sup>7</sup> and in Bandolier.<sup>9</sup>

# Efeitos colaterais dos AINEs

## Efeitos renais

- **PGE2, PGI2, prostaciclina → manutenção da dinâmica sangüínea renal**
- Lembrar que após os 40 anos, a função renal decai 6 a 10% ao ano.  
**Assim, IDOSOS E TAMBÉM DIABÉTICOS são especialmente vulneráveis à piora da função renal com o uso de AINEs.**
- Nefropatia por analgésicos: nefrite intersticial crônica e necrose papilar renal.

# Efeitos colaterais dos AINEs

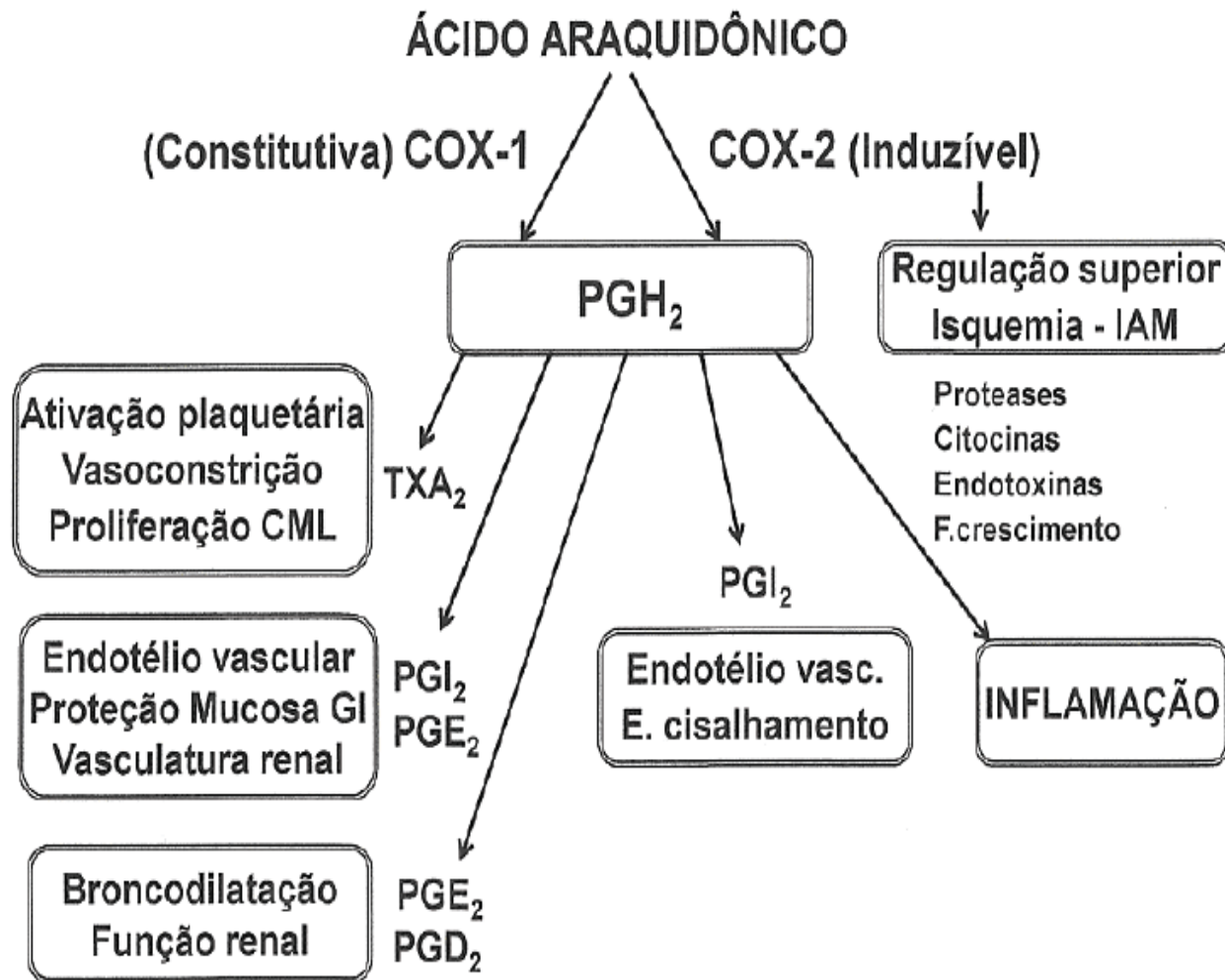
*“A inibição da produção de prostanoídes vasodilatadores pelos AINEs pode comprometer o fluxo sanguíneo renal e exacerbar lesões isquêmicas”.* (PRM. MS, 2012)

## Equilíbrio hidroeletrólítico

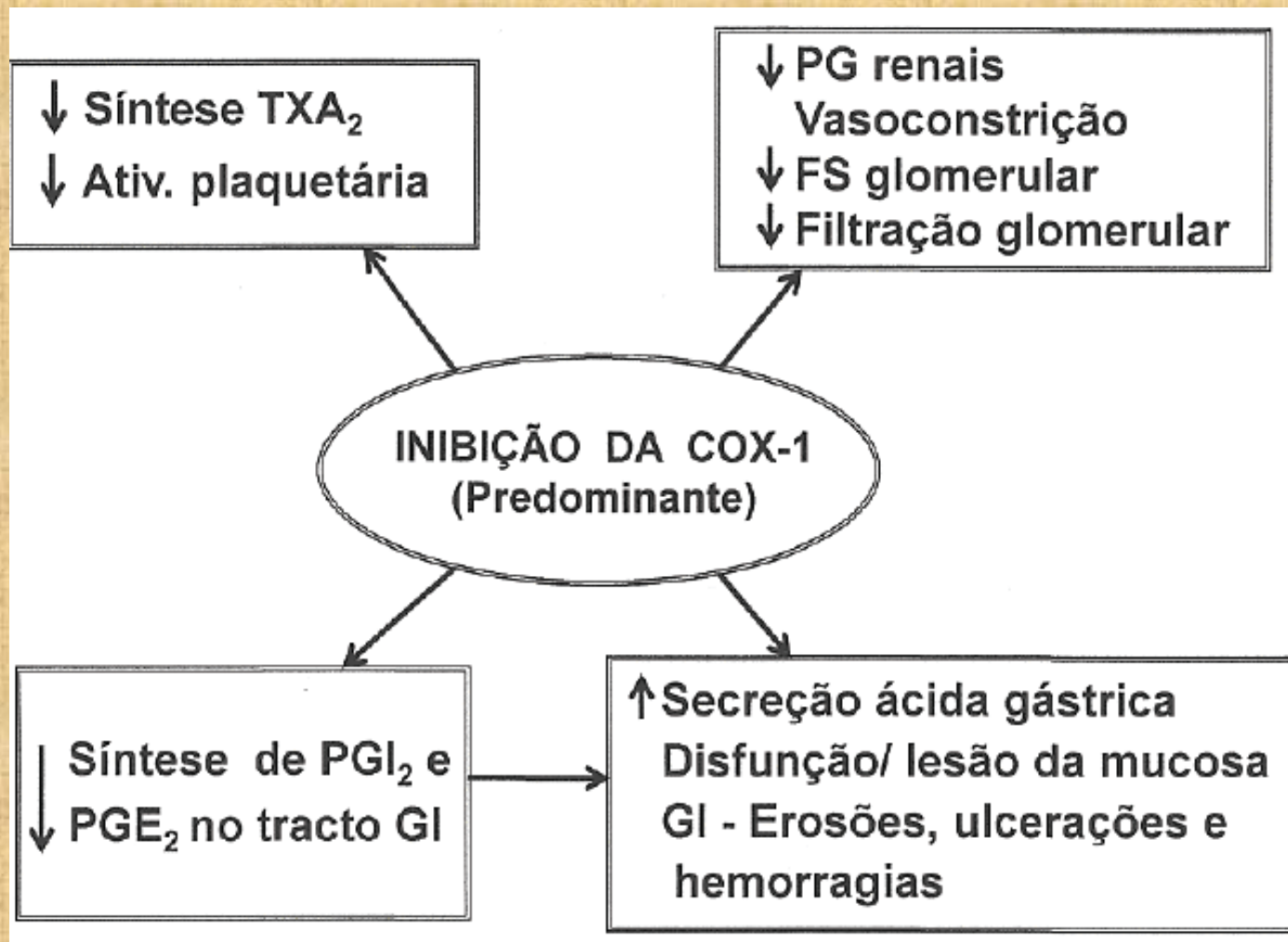
- **Retenção de sal e água (edema)** → reduz a eficácia de alguns antihipertensivos...
- EDEMA DE MEMBROS INFERIORES!
- Hipercalemia

## Distúrbios hepáticos

## Depressão da medula óssea



**Fig. 1** - Representação esquemática dos efeitos relacionados à ativação da COX-1 e COX-2. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; IAM - infarto agudo do miocárdio.



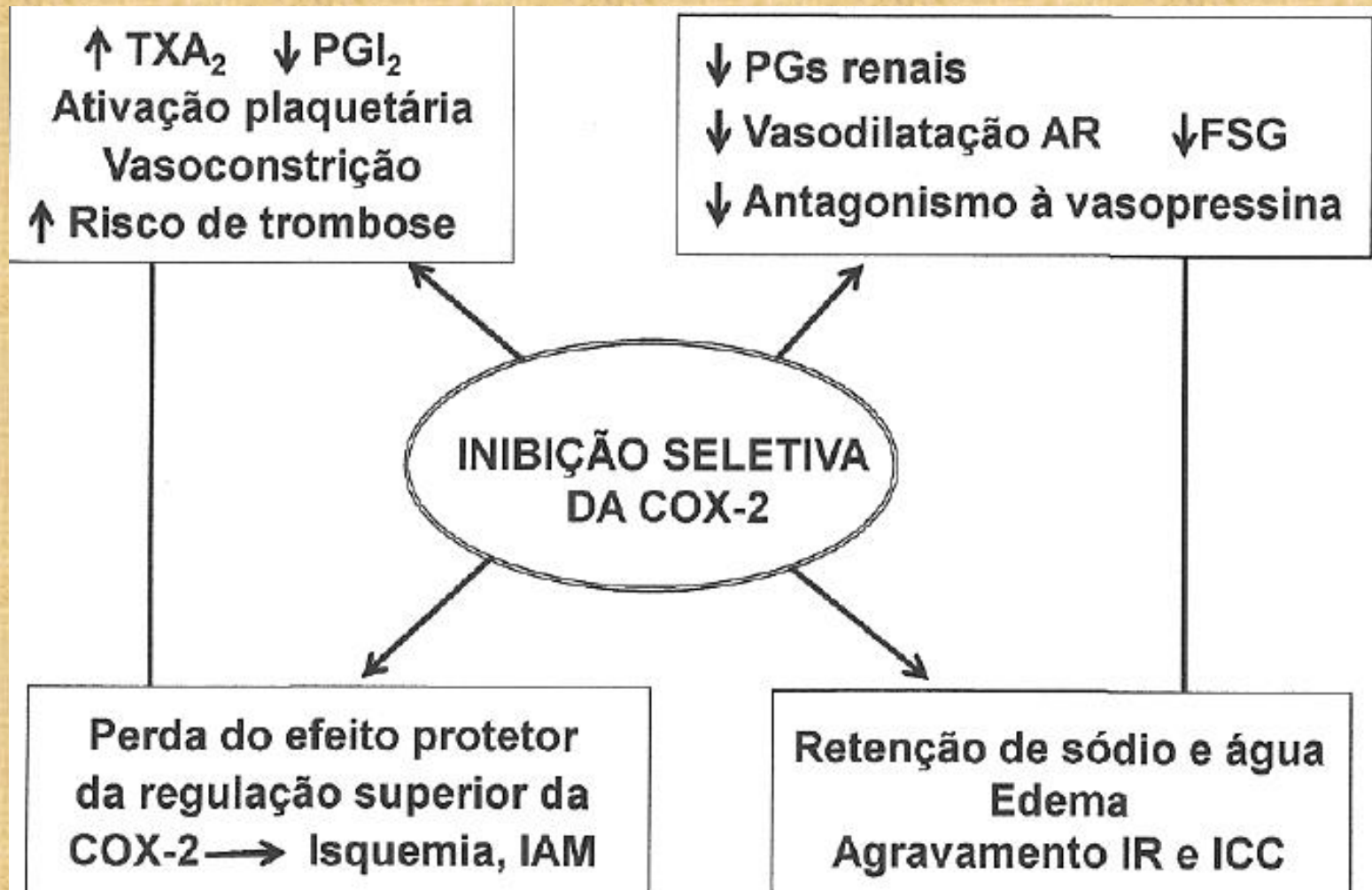
efeitos relacionados à inibição de COX-1.

COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI - gastrointestinal.

As respostas à diminuição do fluxo sanguíneo renal e às alterações hemodinâmicas renais incluem a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que resulta em vasoconstrição e retenção de sódio e água, e na estimulação do sistema nervoso simpático, que aumenta adicionalmente o tônus vascular. Nessas situações, as prostaglandinas promovem dilatação compensatória da vasculatura renal para assegurar um fluxo sanguíneo normal e prevenir a deterioração funcional aguda do rim. Além disso, essas prostaglandinas reduzem a liberação de noradrenalina, o que também favorece a vasodilatação. É devido, em grande parte, à atenuação desses mecanismos contrarregulatórios mediados pelas prostaglandinas que os AINEs comprometem a função renal, especialmente em pacientes de alto risco, que já apresentam redução da perfusão renal (Figura 4).

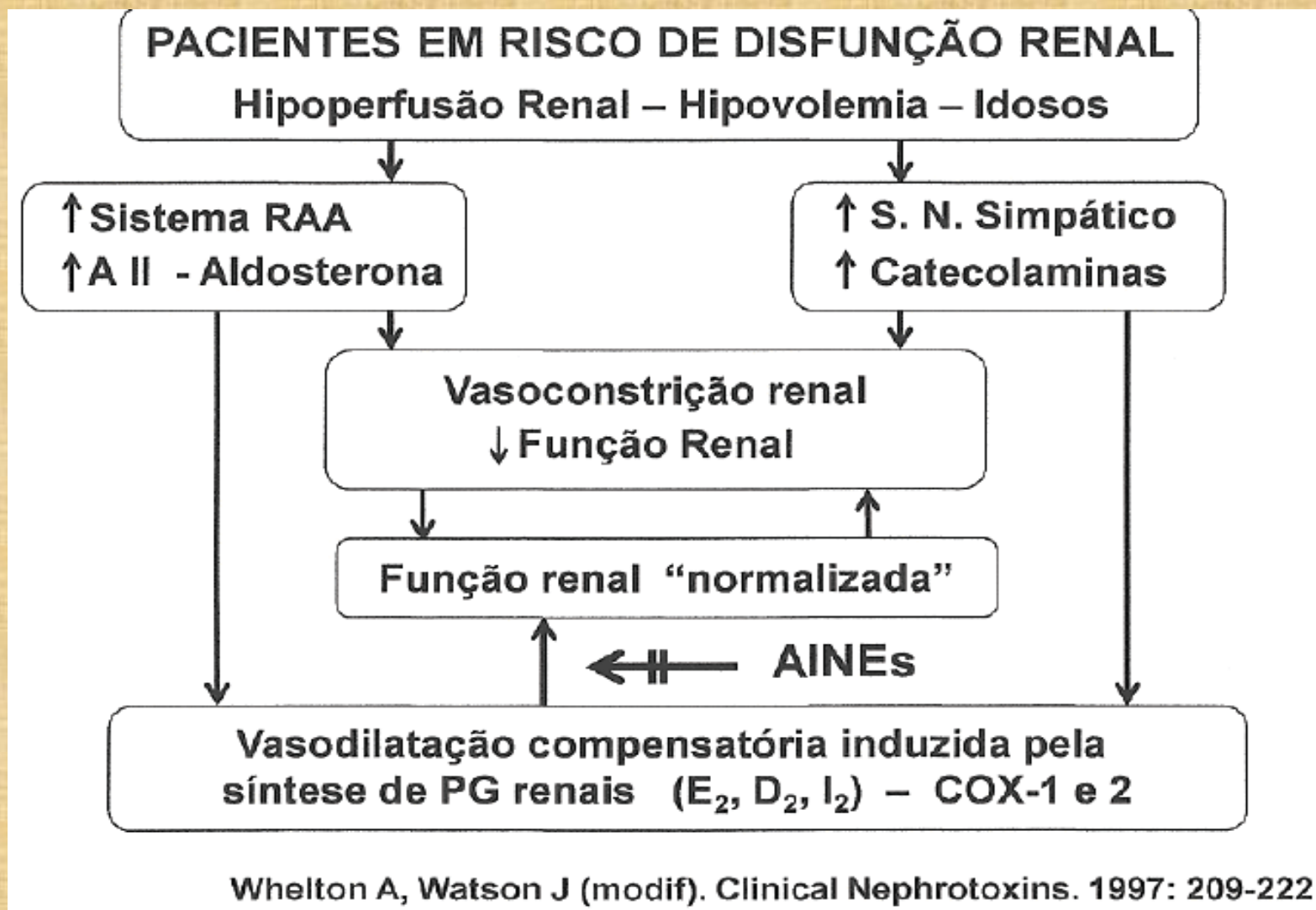
OS **AINEs interferem com os efeitos anti-hipertensivos das diversas classes** desses agentes, especialmente daquelas **cujo mecanismo de ação envolve também a síntese das prostaglandinas vasodilatadoras, como diuréticos, IECA** (inibidores da enzima de conversão da angiotensina) **e betabloqueadores.**

Bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas dos receptores de angiotensina II, **BCC e ARA2 sofreram menor interferência** dos AINEs em seus efeitos.



efeitos relacionados a inibição da COX-2. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI - gastrointestinal; AR - arteriolar renal; FSG - fluxo sanguíneo glomerular; IAM - infarto agudo do miocárdio; ICC - insuficiência cardíaca; IR - insuficiência renal.





*efeitos dos AINEs no bloqueio das ações compensatórias induzidas pelas prostaglandinas em presença de disfunção renal. AII - angiotensina II; PG - prostaglandina; RAA - renina-angiotensina-aldosterona; Seta = inibição.*

"É bem conhecido faz há anos que os novos tipos de AINE conhecidos como inibidores COX-2, aumentam o risco de ataques cardíacos. Portanto, vários destes novos tipos de AINE foram retirados do mercado. Agora podemos observar que alguns tipos mais antigos de AINE, em particular **o diclofenaco, que também está associado com um aumento do risco de ataque cardíaco e, aparentemente, na mesma intensidade que vários dos tipos que se retiraram do mercado**"

Morten Schmidt, MD e PhD da Universidade de Aarhus

"Quando os médicos prescrevem um AINE, **devem efetuar em cada caso uma avaliação global do risco de complicações cardíacas e hemorragias**. Os AINE só devem ser vendidos sem receita médica quando eles têm um aviso adequado sobre os riscos cardiovasculares associados"

Christian Torp-Pedersen, da Universidade de Aalborg, na Dinamarca.

#### **Referências:**

Morten Schmidt et al, Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2016; ehv505 DOI:

**ANTIINFLAMATÓRIOS e ANALGÉSICOS da**  
farmácia universitária da UFF.

**ibuprofeno**

Analgésico ou AINE ?

# **IBUPROFENO** (advil, alivium, dalsy, buscofen *etc.*) 400 e 600 mg

Reações adversas:

**> 10%**

**Náusea, dor epigástrica, pirose, cólica abdominal, vômitos.  
Vertigem, fadiga. Rash cutâneo e prurido.**

**DE 1% A 10%**

**Retenção de líquidos**, cefaléia, irritação, flatulência,  
hemorragia ou perfuração gastrintestinal, zumbidos.

**< 1%**

Neutropenia, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, eosinofilia, diminuição na relação hemoglobina/hematócrito e trombocitopenia.

Hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, azotemia, hematúria; depressão, sonolência, insônia, confusão, meningite séptica, distúrbios do paladar e visuais.



**SYSTEM****MANIFESTATIONS****GI** (*side effects decreased with COX-2-selective drugs*)

Abdominal pain; Nausea; Anorexia; Gastric erosions/ulcers; Anemia; GI hemorrhage; Perforation; Diarrhea

**Renal**

Salt and water retention; Edema, worsening of renal function in renal/cardiac and cirrhotic patients; Decreased effectiveness of antihypertensive medications; Decreased effectiveness of diuretic medications; Decreased urate excretion (especially with aspirin); Hyperkalemia

**CNS**

Headache; Vertigo; Dizziness; Confusion; Depression; Lowering of seizure threshold; Hyperventilation (salicylates)

**Platelets**

*(side effects decreased with COX-2-selective drugs)*

Inhibited platelet activation; Propensity for bruising; Increased risk of hemorrhage

**Uterus**

Prolongation of gestation; Inhibit labor

**Hypersensitivity**

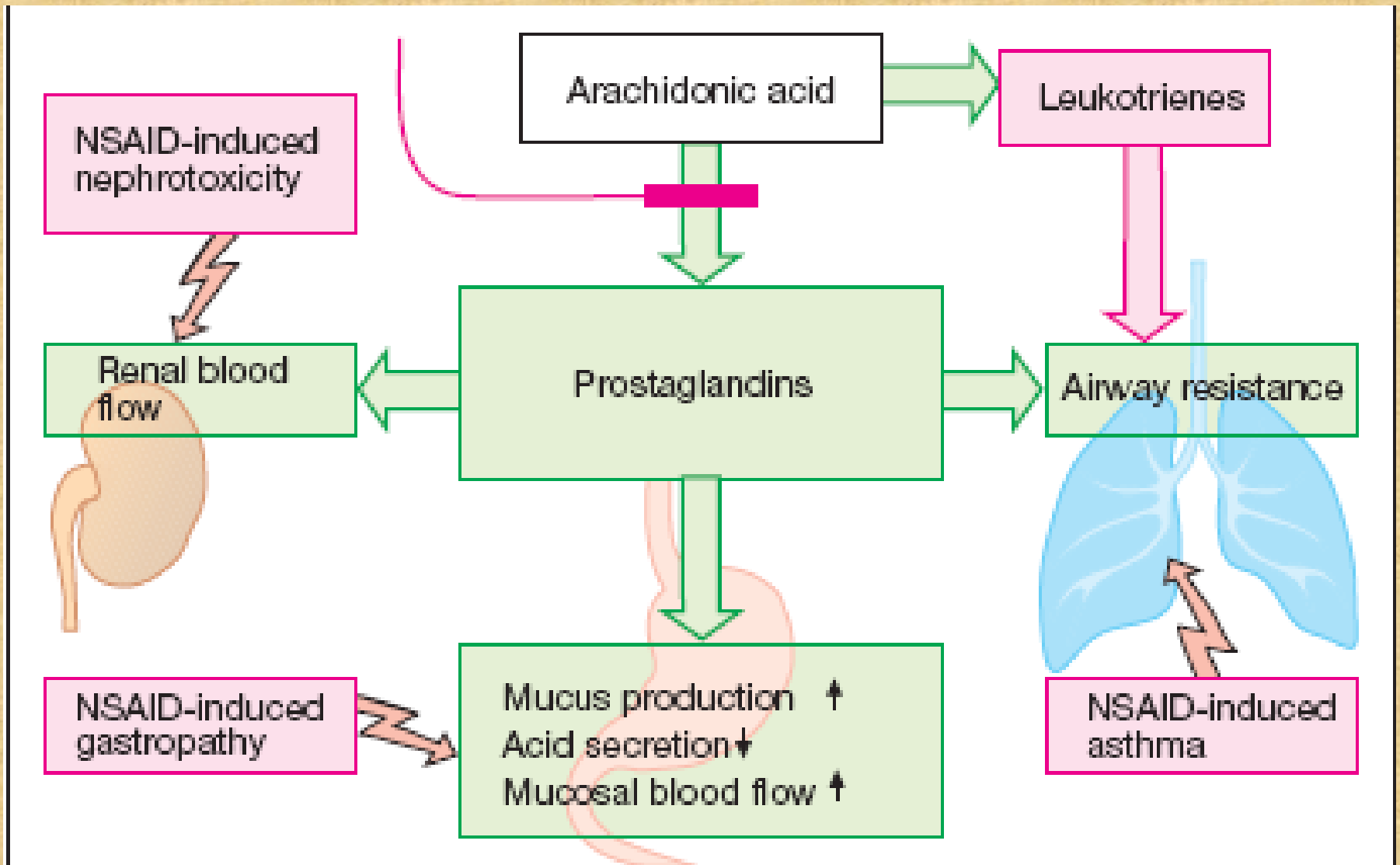
Vasomotor rhinitis; Angioneurotic edema; Asthma; Urticaria; Flushing;

Hypotension Shock

**Vascular**

Closure of ductus arteriosus

# RESUMO DOS PRINCIPAIS RISCOS DOS AINES



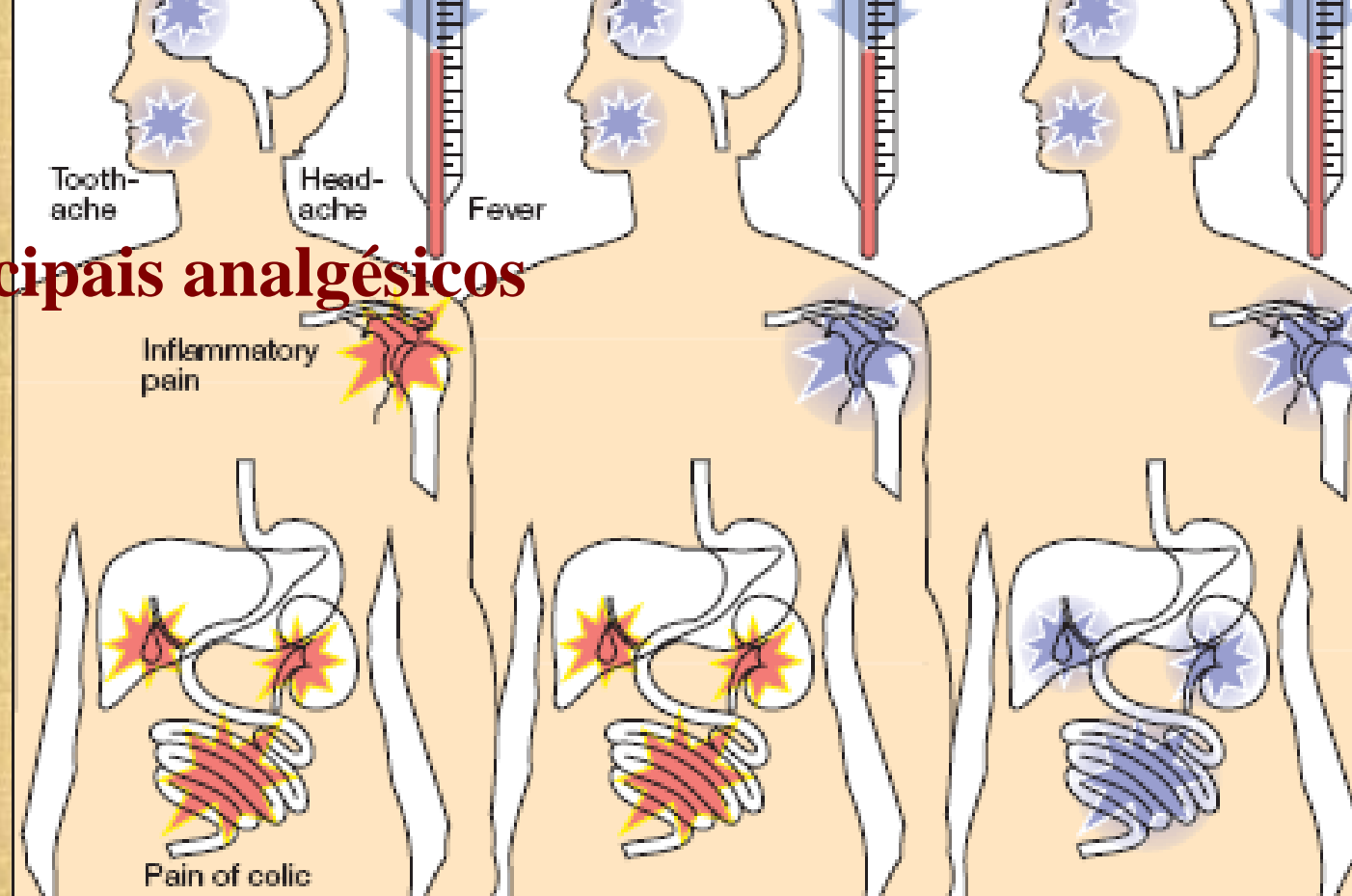
## B. NSAIDs: group-specific adverse effects

Sugerimos a consulta ao livro texto com excelentes imagens de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000

# Analgésicos, Anti-térmicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)

- Situações clínicas comuns. Como você faria?
- Mecanismo de ação - EFICÁCIA
- Grupos de AINES
- **Analgesicos de uso comum – comparação.**
- Efeitos colaterais - SEGURANÇA
- Montar tabela pessoal (Passo 3)
- Exercício de prescrição

# principais analgésicos



**Acetaminophen**

CC(=O)Nc1ccc(O)cc1

**Acetylsalicylic acid**

CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O

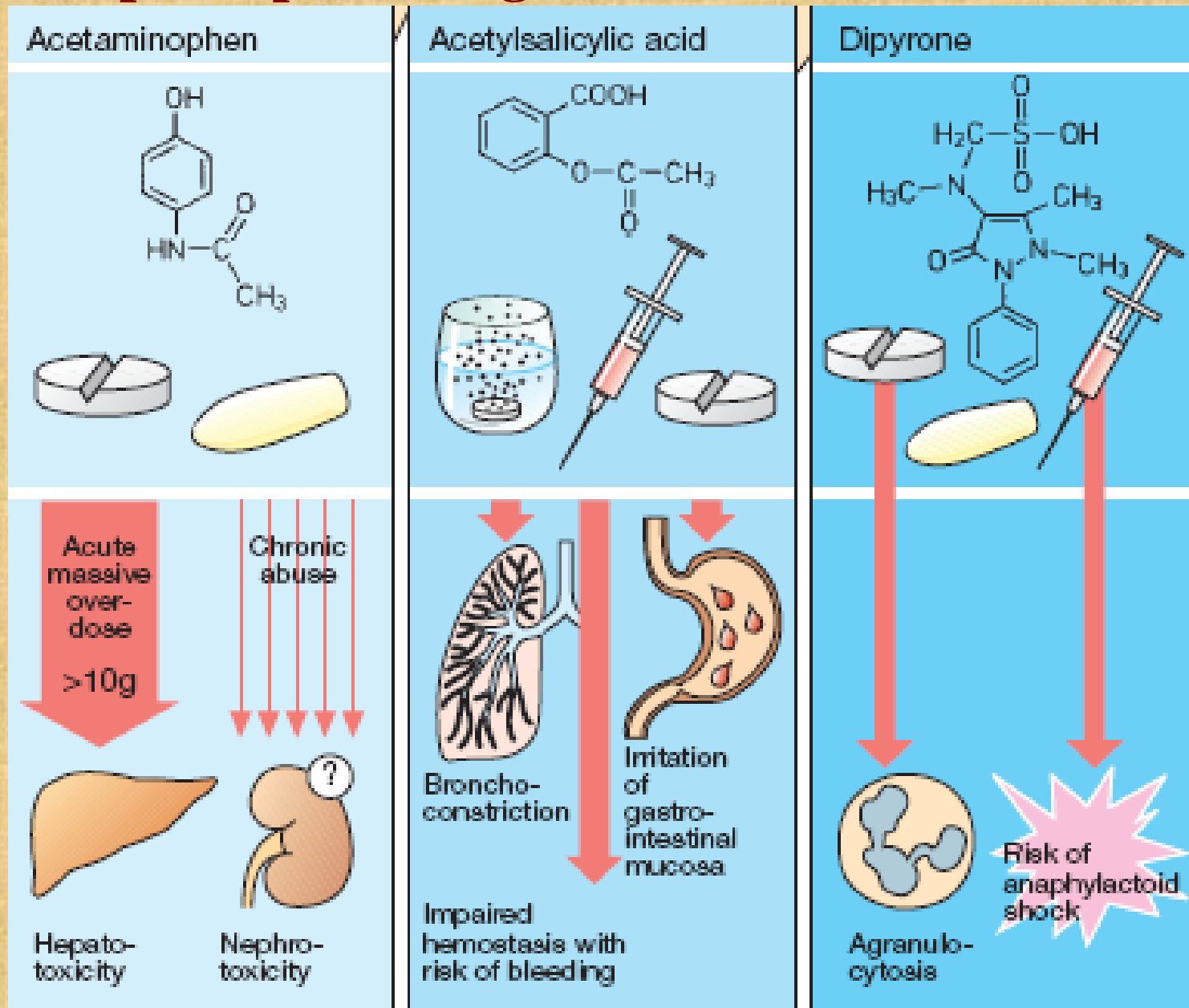
**Dipyrone**

CN1C(=O)N(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)C

Recomendamos a consulta ao livro texto com excelentes imagens de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000



# principais analgésicos – efeitos colaterais



# Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)

- Inibidor irreversível da COX-1 e COX-2
- ação antiplaquetária em baixas doses (acima de 50 mg)
- Analgésico: 500mg até de 6 em 6 horas.
- **Antiinflamatório somente em doses elevadas (> 4g/d)**



## Drugs

[Home](#) > [Drugs](#) > [Drug Safety and Availability](#) > [Drug Safety Podcasts](#)

### Drug Safety Podcasts

[FDA Drug Safety Podcasts by Date](#)

[Drug Safety Podcasts by Topic](#)

# FDA Drug Safety Podcast: FDA warns about serious bleeding risk with over-the-counter antacid products containing aspirin



SHARE



TWEET



LINKEDIN



PIN IT



EMAIL



PRINT

### Listen

Welcome to FDA Drug Safety Podcasts for health care professionals. This is Lesley Navin, Advanced Practice Nurse from the Division of Drug Information.

On June 6, 2016, FDA warned consumers about the risk of serious bleeding when using nonprescription, also known as over-the-counter or OTC, aspirin-containing antacid products to treat heartburn, sour stomach, acid indigestion, or upset stomach.

These products already contain warnings about this bleeding risk on their labels; however, we continue to receive reports of this serious safety issue. We will continue to evaluate this safety concern and plan to convene an advisory committee of external experts to provide input regarding whether additional FDA actions are needed.

OTC aspirin-antacid products are sold under various trade names, including Alka-Seltzer Original, Bromo

# Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)

## EFEITOS COLATERAIS

- Doses terapêuticas
  - Sangramento gástrico mínimo
- Doses altas
- **Salicismo** (tonteira, zumbido e diminuição da audição) → tto: suspensão do fármaco, carvão ativado, correção do DHE, sustentação cardiovascular e respiratória.
  - Alcalose respiratória compensada
- Doses tóxicas
  - Acidose respiratória não-compensada + acidose metabólica

# Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)

- Risco de **Síndrome de Reye** (crianças e adultos jovens):
  - com infecção por varicela ou influenza
  - distúrbio hepático, hiperamonemia, encefalopatia, hipoglicemia
  - *H1N1 causou sintomas semelhantes na ausência de AAS.*
- Interação medicamentosa
  - Warfarina
  - Indometacina e naproxeno → deslocamento das proteínas plasmáticas

## Cuidados

- 650 mg/d: ↑ tempo de sangramento (2x) em até 7 dias.
- ↓ Ferro sérico e a sobrevida da hemácia (doses 3-4g/d)
- Precipitação de edema pulmonar não cardiogênico

# Dipirona

Grupo a que pertence

Derivado de Pirazolona

Nome Genérico

Dipirona

Nomes Comerciais

Novalgina, Baralgin, Buscopan composto  
outros

Dose convencional

500 mg (**20gotas**) até de 6 em 6 horas

Indicações

Anti-térmico, Analgésico

Reações adversas  
(Principais riscos)

Alergia; Depressão da medula óssea  
(Leucopenia isolada ou associada  
a plaquetopenia)

Aprovação pelo FDA

NÃO

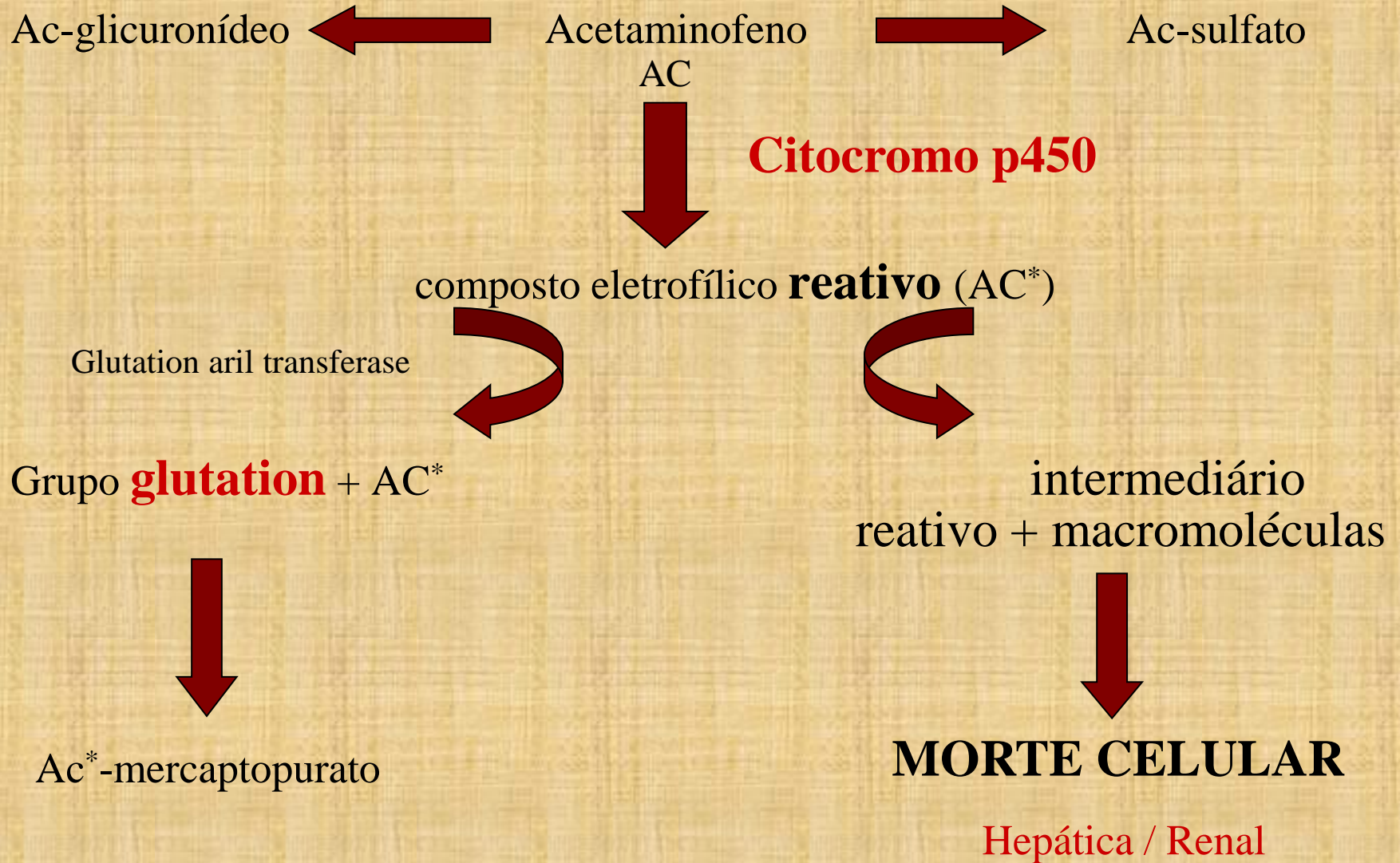
Inibição da ciclooxigenase

Não competitiva reversível

# Paracetamol

- efeito antiinflamatório baixo ou nulo.
- Apresentações: 500 e 750 mg. (eventualmente 1000mg = cefaléia);
- **Dose máxima: 4000 mg/dia !!!**
- Efeitos colaterais
  - Dose terapêutica
    - Raros; reações cutâneas alérgicas (**corante**)
  - Dose alta
    - uso regular + longo período: aumento do risco de lesão renal
  - Dose tóxica
    - 2 a 3 vezes a dose terapêutica máxima
    - Hepatotoxicidade grave (necrose hepática centrolobular) e potencialmente fatal;
    - Também causa toxicidade renal (dose dependente).
- Sintomas: náuseas, vômitos, anorexia e dor abdominal (24h)
- Tratamento: carvão ativado e **n-acetilcisteína** < 36 h (composto sulfidrílico que repõe os estoques de glutatona).

# Paracetamol (acetaminofeno)





## **Qual seria sua escolha? (plano A e B)**

**3) Paciente com febre “quebra ossos” (possível quadro de dengue).**

**4) Na dengue, qual(is) evitaria ou seria(m) contra-indicados? Justifique.**

## WHO, DENGUE guideline, 2009.

Give paracetamol for high fever if the patient is uncomfortable. The interval of paracetamol dosing should not be less than six hours. Tepid sponge if the patient still has high fever.

**Do not give acetylsalicylic acid (aspirin), ibuprofen or other non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs)** as these drugs may **aggravate gastritis or bleeding**. Acetylsalicylic acid (aspirin) may be associated with Reye's Syndrome. **WHO, guideline, 1999.**

Patients with severe dengue may have coagulation abnormalities, but these are usually not sufficient to cause major bleeding. When major bleeding does occur, it is almost always associated with profound shock since this, in combination with thrombocytopaenia, hypoxia and acidosis, can lead to multiple organ failure and advanced disseminated intravascular coagulation. **Massive bleeding may occur without prolonged shock in instances when acetylsalicylic acid (aspirin), ibuprofen or corticosteroids have been taken.** **WHO, DENGUE guideline, 2009.**

# DENGUE ...

O melhor fármaco a ser utilizado: PARACETAMOL,  
respeitando-se aspectos de segurança...

...principalmente na suspeita de dengue hemorrágica

lembrando de efeitos colaterais comuns de  
AINEs e dipirona:



trombocitopenia + leucopenia

# **FDA Drug Safety Communication: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure**

[Safety Announcement](#)

[Additional Information for Patients](#)

[Additional Information for Healthcare Professionals](#)

[Data Summary and Discussion](#)

[List of Marketed Acetaminophen-Containing Prescription Products](#)

[References](#)

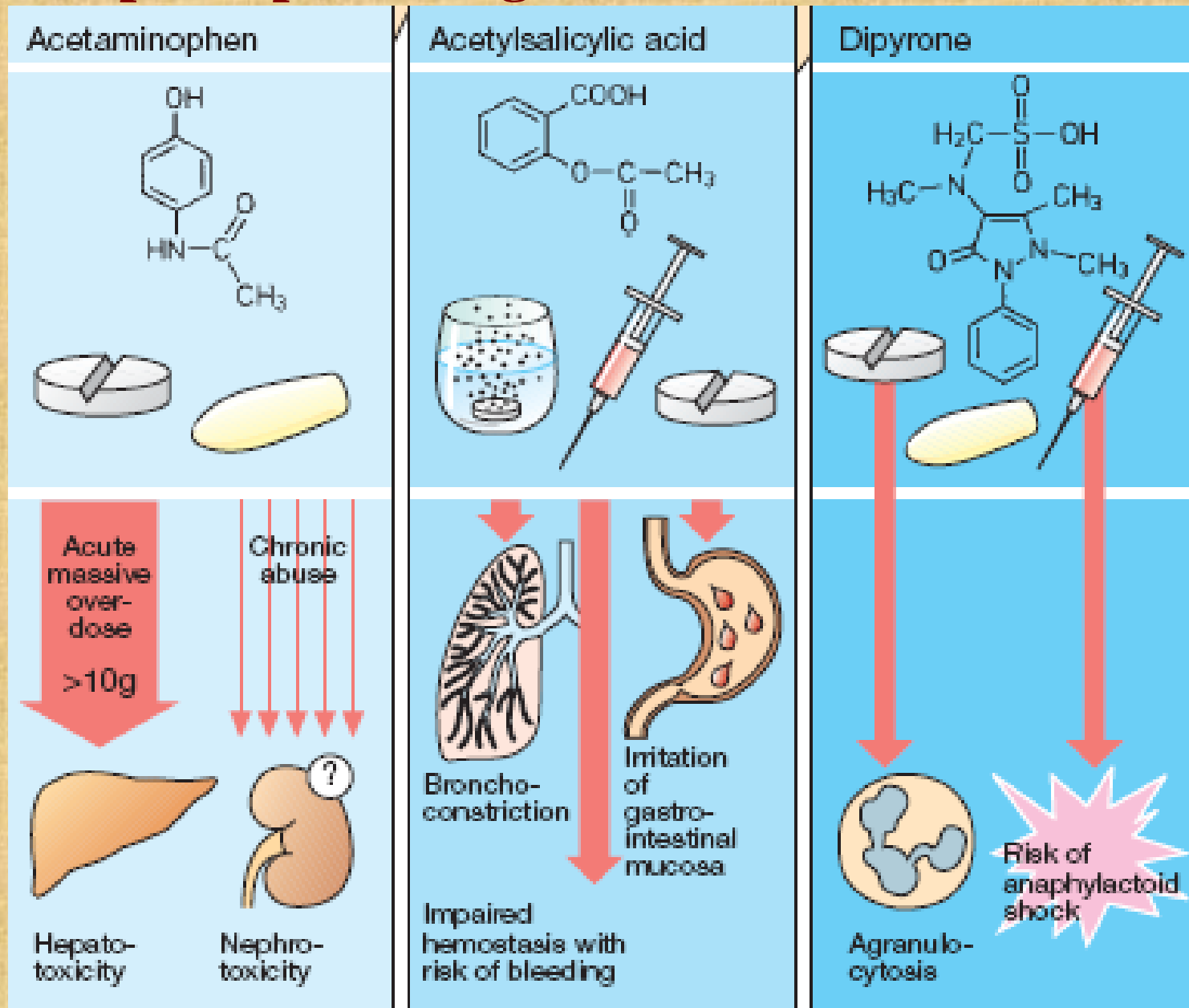
## **Safety Announcement**

**[1-13-2011]** The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is asking drug manufacturers to limit the strength of acetaminophen in prescription drug products, which are predominantly combinations of acetaminophen and opioids. This action will limit the amount of acetaminophen in these products to 325 mg per tablet, capsule, or other dosage unit, making these products safer for patients.

In addition, a *Boxed Warning* highlighting the potential for severe liver injury and a *Warning* highlighting the potential for allergic reactions (e.g., swelling of the face, mouth, and throat, difficulty breathing, itching, or rash) are being added to the label of all prescription drug products that contain acetaminophen.

These actions will help to reduce the risk of severe liver injury and allergic reactions associated with acetaminophen.

# principais analgésicos – efeitos colaterais



# **Analgésicos, Anti-térmicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)**

- Situações clínicas comuns. Como você faria?
- Mecanismo de ação - EFICÁCIA
- Grupos de AINES
- Analgésicos de uso comum – comparação.
- Efeitos colaterais - SEGURANÇA
- **Aspectos práticos que o prescritor deve saber.**
- Exercício de prescrição

# **Antiinflamatórios não esteroidais**

**“São medicamentos sintomáticos, inespecíficos, não interferindo na história natural das doenças inflamatórias.”**

**“Seu emprego está marcado por 2 desvirtuamentos principais:**

1. Uso em traumatismos (...) na crença de que tenham efeito analgésico superior ao dos analgésicos convencionais;
2. Uso em situações onde a atividade antiinflamatória não deve ser inibida – pois que se constitui em proteção orgânica – (...) como nas infecções, reações imunitárias a agentes externos. Sendo necessário o tratamento específico (ex. ATB).

Para fundamentar o uso racional dos AINEs, revisam-se as evidências que consubstanciam ou negam habituais indicações desses antiinflamatórios.

Os principais questionamentos a serem respondidos incluem:

- São os AINEs mais eficazes analgésicos que paracetamol?
- Há diferenças de eficácia antiinflamatória entre AINEs?
- Uso de altas doses determina aumento de eficácia antiinflamatória?
- Uso de dois AINEs aumenta o efeito antiinflamatório?
- AINEs tópicos têm eficácia similar à dos AINEs sistêmicos?





Para fundamentar o uso racional dos AINEs, revisam-se as evidências que consubstanciam ou negam habituais indicações desses antiinflamatórios.

Os principais questionamentos a serem respondidos incluem:

➤ São os AINEs mais eficazes analgésicos que paracetamol?

Não há evidência de que AINEs sejam mais eficazes que **paracetamol** em síndromes dolorosas agudas músculo-esqueléticas.

➤ Há diferenças de eficácia antiinflamatória entre AINEs?  
Não há diferença de eficácia entre AINEs.



Para fundamentar o uso racional dos AINEs, revisam-se as evidências que consubstanciam ou negam habituais indicações desses antiinflamatórios.

Os principais questionamentos:

➤ Uso de altas doses determina aumento de eficácia antiinflamatória?

Altas doses não determinam maior resposta terapêutica pois há efeito teto para a eficácia.

➤ Uso de dois AINEs aumenta o efeito antiinflamatório?  
Interações entre AINEs não determinam maior eficácia.

➤ AINEs tópicos têm eficácia similar à dos AINEs sistêmicos?

O real benefício da administração tópica permanece incerto.

Farmacologia Clínica. Fuchs e col. 2004



## O USO TÓPICO É EFICAZ

High-strength evidence indicated that 1.5% **topical solution and oral diclofenac have similar effects** on pain and physical function in a **single treated knee**.



### *Comparisons between topical drugs*

**Dry skin** at the application site was the most frequent adverse event reported for diclofenac 1.5% topical solution .

There was **no** significant difference between diclofenac 1% topical gel and placebo gel in risk of any gastrointestinal adverse event (pooled relative risk, 1.49; 95% CI, 0.84 to 2.62; 7% compared with 4%).

Incidence of any gastrointestinal adverse event was not reported in the trial of diclofenac 1.5% topical solution, but there were no significant increases in risk of individual gastrointestinal events of dyspepsia (7% compared with 6%), nausea (0% compared with 1%), vomiting (0% compared with 1%), diarrhea (1% compared with 4%), or constipation (1% in both groups).

Flurbiprofeno 40 mg (Targus®)

Adesivo Transdérmico. Aplicar até de 12 em 12 horas

# Analgésicos, Anti-térmicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)

- Situações clínicas comuns. Como você faria?
- Mecanismo de ação - EFICÁCIA
- Grupos de AINES
- Analgésicos de uso comum – comparação.
- Efeitos colaterais - SEGURANÇA
- Aspectos práticos que o prescritor deve saber.
- **Situações especiais**
  - Exercício de prescrição

**Qual seria sua escolha? (Planos A e B)**

**6) Para uma paciente com dismenorréia ?**



Trata-se de uma paciente de 15 anos de idade que começou suas menstruações há dois anos e agora são quase regulares, mas tão intensas e dolorosas que sempre falta de um a dois dias à escola.

Como ela está começando seu estudo preparatório, sua mãe vai com ela à consulta para perguntar o que ela pode fazer a respeito disto. A paciente é magra e esportista, não tem nenhum outro problema de saúde, não fuma e não necessita de anticoncepção. Fonte: [www.medcenter.com/content/casos](http://www.medcenter.com/content/casos).

**O que você pode lhe oferecer ?**

**Como você justifica?**

***Ácido mefenâmico***

Os AINEs podem ser oferecidos a mulheres **desde que não haja contraindicações** (antecedente ou potencial de exacerbação de asma, alergia ou gastrite).

Usar **a partir do início do sangramento**.

Podem-se utilizar mesmo que as menstruações sejam irregulares ou nas mulheres que procuram ativamente uma gravidez.

Estudos mostram uma **média de redução da hemorragia menstrual de quase 30%**.

*(Lethaby et al, 2013).*



# Qual seria sua escolha? (Planos A e B)

7) Qualquer pessoa com cefaléia...

... e **uma gestante** com cefaléia?

# Diagnosis and management of headache in adults

*A national clinical guideline*

*Novembro de 2008*

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>

## NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (INCLUDING ASPIRIN) AND PARACETAMOL

Aspirin, ibuprofen and paracetamol are inexpensive and widely available over-the-counter therapies, making them a good option for first line treatment. Aspirin and ibuprofen should be avoided in patients with asthma or peptic ulceration.<sup>90</sup>

Three well conducted RCTs showed that 48-52% of patients with acute migraine experienced pain relief at two hours after taking aspirin 900-1,000 mg.<sup>91-93</sup> A combination of paracetamol 1,000 mg, aspirin 1,000 mg and caffeine 260 mg may be more effective (84% pain relief at two hours) than aspirin 500 mg or sumatriptan 50 mg alone for patients with mild to moderate migraine.<sup>94</sup>

In an RCT ibuprofen 200-400 mg relieved pain in 41% of patients with migraine within two hours, although severe initial headache was only relieved by the 400 mg dose.<sup>95</sup> Ibuprofen 400 mg is as effective as aspirin 1,000 mg or sumatriptan 50 mg for pain relief at two hours.<sup>91</sup> Ketoprofen 75-150 mg also provided relief to 62% of patients with migraine at two hours.<sup>96</sup>

The NSAID tolfenamic acid rapid tablets 200 mg is licensed specifically for the treatment of acute attacks of migraine. Diclofenac, flurbiprofen, ibuprofen and naproxen are also licensed for use in migraine. For patients with nausea and vomiting, diclofenac suppositories 100 mg can be used for pain.<sup>97</sup>

In a placebo-controlled RCT, paracetamol 1,000 mg relieved 57.8% of moderate (but not severe) attacks of migraine within two hours.<sup>98</sup>

# Diagnosis and management of headache in adults

- A** Aspirin 900 mg is recommended for acute treatment in patients with all severities of migraine.
- A** Ibuprofen 400 mg is recommended for acute treatment in patients with migraine.
- Other NSAIDs (tolfenamic acid, diclofenac, naproxen and flurbiprofen) can be used in the treatment of acute migraine attacks.
- B** Paracetamol 1,000 mg is recommended as acute treatment for mild to moderate migraine.

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>

# Pregnancy, contraception, menstruation and the menopause

## PREGNANCY

Where possible, the use of medication in pregnancy should be avoided, particularly in the first trimester. Paracetamol, however, has been used routinely during all stages of pregnancy for relief of headache and overall there seems to be no clear evidence of harmful effects on the fetus.<sup>194-197</sup> If drug treatment is considered essential then paracetamol, at the recommended therapeutic doses, is the analgesic of choice for the short term relief of mild to moderate pain during pregnancy.<sup>195,197</sup> As with any medication used during pregnancy, paracetamol should be taken at the lowest effective dose for the shortest time necessary.

If short term analgesia with an NSAID is required in the first or second trimester, ibuprofen or aspirin can be used.<sup>195</sup> Aspirin is contraindicated during the third trimester of pregnancy.<sup>90</sup> Whilst limited, the available evidence does not indicate that exposure to ibuprofen before 20 weeks of pregnancy is associated with an increased risk of birth defects or spontaneous abortions. Long term exposure or exposure to high doses in late pregnancy is associated with an increased risk of fetal complications.<sup>195</sup>

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>

Some anti-emetics can be used with caution in pregnancy. There is no evidence for teratogenicity for buclizine and cyclizine.<sup>90</sup> Prochlorperazine is safe in the first two trimesters.<sup>90</sup>

- ☑ Paracetamol 1,000 mg is the treatment of choice in pregnancy for all patients with migraine and tension-type headache when the pain is sufficient to require analgesia.
- ☑ If paracetamol provides insufficient analgesia aspirin 300 mg or ibuprofen 400 mg can be used in the first and second trimester of pregnancy.

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>

## CONTRA-INDICAÇÕES - INDOCID

INDOCID® não deve ser usado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente deste produto. Pacientes com crises asmáticas agudas, urticária ou rinite precipitadas pelo ácido acetilsalicílico ou outro antiinflamatório não esteróide. Assim como outros agentes antiinflamatórios, a indometacina pode mascarar os sinais e sintomas da úlcera péptica. Como a indometacina "per se" pode causar ulceração péptica ou irritação no trato gastrointestinal, ela não deve ser administrada a pacientes com doença péptica ativa ou com história recorrente de ulceração gastrointestinal. INDOCID® supositórios são contra- indicados em pacientes com história de proctite ou sangramento retal recente.

Uso na gestação e em nutrizes: A administração de INDOCID® não é recomendada durante a gestação ou lactação. INDOCID® é secretado no leite materno. Os efeitos conhecidos dos medicamentos desta classe nos fetos humanos durante o 3º trimestre da gravidez são obstrução dos ductos arteriosos, disfunção plaquetária com conseqüente hemorragia, disfunção ou insuficiência renal com oligohidrâmnio, hemorragia ou perfuração gastrointestinal e mudanças degenerativas miocárdicas.

## MENSTRUATION

More than 50% of women with migraine report an increased frequency and severity of migraine attacks around the time of menstruation. Evidence suggests that this is related to the withdrawal of oestrogen in the late luteal phase of the menstrual cycle.<sup>208-213</sup> Standard acute migraine drugs work for the majority of women. Fewer than 10% of women report migraine “exclusively” with menstruation and at no other time of the month.

## SIMPLE ANALGESICS

A meta-analysis of three RCTs looking at the use of a fixed formulation of aspirin, paracetamol and caffeine in the acute treatment of patients with menstrual migraine attacks showed that the treatment relieved 61% of headaches at two hours, compared with 29% of patients given placebo ( $p = 0.05$ ).<sup>214</sup>

A single RCT showed that mefenamic acid gave 79% of patients effective relief at two hours, compared to 16% with placebo ( $p < 0.03$ ).<sup>215</sup>

**A** Patients with acute menstrual migraine can be treated with mefenamic acid or a combination of aspirin, paracetamol and caffeine.



Classificação dos antiinflamatórios não esteróides (AINEs) conforme nível de segurança para uso durante a lactação.

Classificação	Fármaco
Seguros	Ácido mefenâmico, celecoxib, cetoprofeno, ceterolaco, diclofenaco, dipirona, fenilburazona, ibuprofeno, paracetamol, piroxicam,
Moderadamente seguros	Naproxeno (uso agudo), indometacina, ácido acetil salicílico, meloxicam
Possivelmente perigosos	Naproxeno (uso crônico)

Fonte: Adaptado de Hale TW. Medications and mother's milk. Amarillo; 2004.<sup>9</sup>

# Qual seria sua escolha? (Planos A e B)

6) Para uma paciente com dismenorréia...

7) Uma gestante com cefaléia...

**8) Homem, 65 anos, após um futebol com os netos chega para consulta com “dor na coluna” (lombalgia)...**

**9) paciente com “pescoço duro” (torcicolo)...**

# Relaxantes Musculares de Ação Central

## Carisoprodol

- Nomes comerciais (Associação com analgésico): Dorflex; Dorilax. Associação com AINE): Algi-Tanderil; Beserol; Miocitalgan; Mionevrix; Tandrilax.
- É uma pró-droga: é convertida em **Meprobamato**;
- Mecanismo de Ação: **Não está completamente elucidado** - Depressor do SNC: diminui os reflexos polissinápticos e bloqueia a atividade neuronal na formação reticular ascendente;
- Farmacocinética: Absorção via oral; Meia-vida de 8h; **depuração hepática (conversão em Meprobamato)**;
- Efeitos Adversos:  
Dependência, **sonolência**, náuseas, depressão respiratória;
- Interações medicamentosas:
- **Álcool** principalmente (efeitos aditivos)

# Relaxante Muscular de Ação Central

## Ciclobenzaprina 5 ou 10 mg

Miosan<sup>®</sup>; Mirtax<sup>®</sup>; Musculare<sup>®</sup>

- Mecanismo de Ação: diminui o tônus muscular através de **interação na formação reticular.**

Farmacocinética:

- Boa absorção oral; meia-vida longa (8h); metabolismo hepático e gastrointestinal; **excreção de metabólitos.**

- Efeitos Adversos mais frequentes:

ação atropínica: **secura de boca**, glaucoma de ângulo fechado e **vertigem**; antecedentes de taquicardia e hipertrofia prostática = cuidadosa avaliação.

**Sonolência:** advertir prejuízo na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

- Interações Medicamentosas:

**Inibidores da MAO:** crise hiperpirética, convulsões severas e morte podem ocorrer em pacientes que recebem antidepressivos tricíclicos, incluindo a furazolidona, a pargilina, a procarbazina e IMAO.

pode aumentar os efeitos do álcool, barbitúricos e de outras drogas depressoras do SNC.

**Adultos** dose usual é de 20 a 40 mg ao dia, em duas a quatro administrações. máxima diária: 60 mg. O uso por períodos > a 2 ou 3 semanas, deve ser feito com o devido acompanhamento médico.

Analgésicos e AINEs EM ASSOCIAÇÃO - nomes comerciais mais comuns:

## Paracetamol

350 mg+ cafeína + **carisoprodol** = Dorilax®

+ cafeína= Excedrin®, Tylenol DC®

300mg + fenilbutazona + carisoprodol = Mioflex®

buscopan “**plus**”® (escopolamina +paracetamol)

## Dipirona

300mg+ cafeína + **orfenadrina**= Dorflex®

+ hioscina = Buscopan composto® drágea (250 mg; Br de N-butilescopolamina 10 mg).

buscopan® (escopolamina)

tropinal® (escopolamina +hiosciamina +dipirona +**homatropina**)

Dorflex **P** 450mg de Paracetamol, 50mg de Cafeína e 35mg de Citrato de Orfenadrina. (2009)

## Aspirina

+ vitamina C®

**Diclofenaco** (de Sódio ou de Potássio)

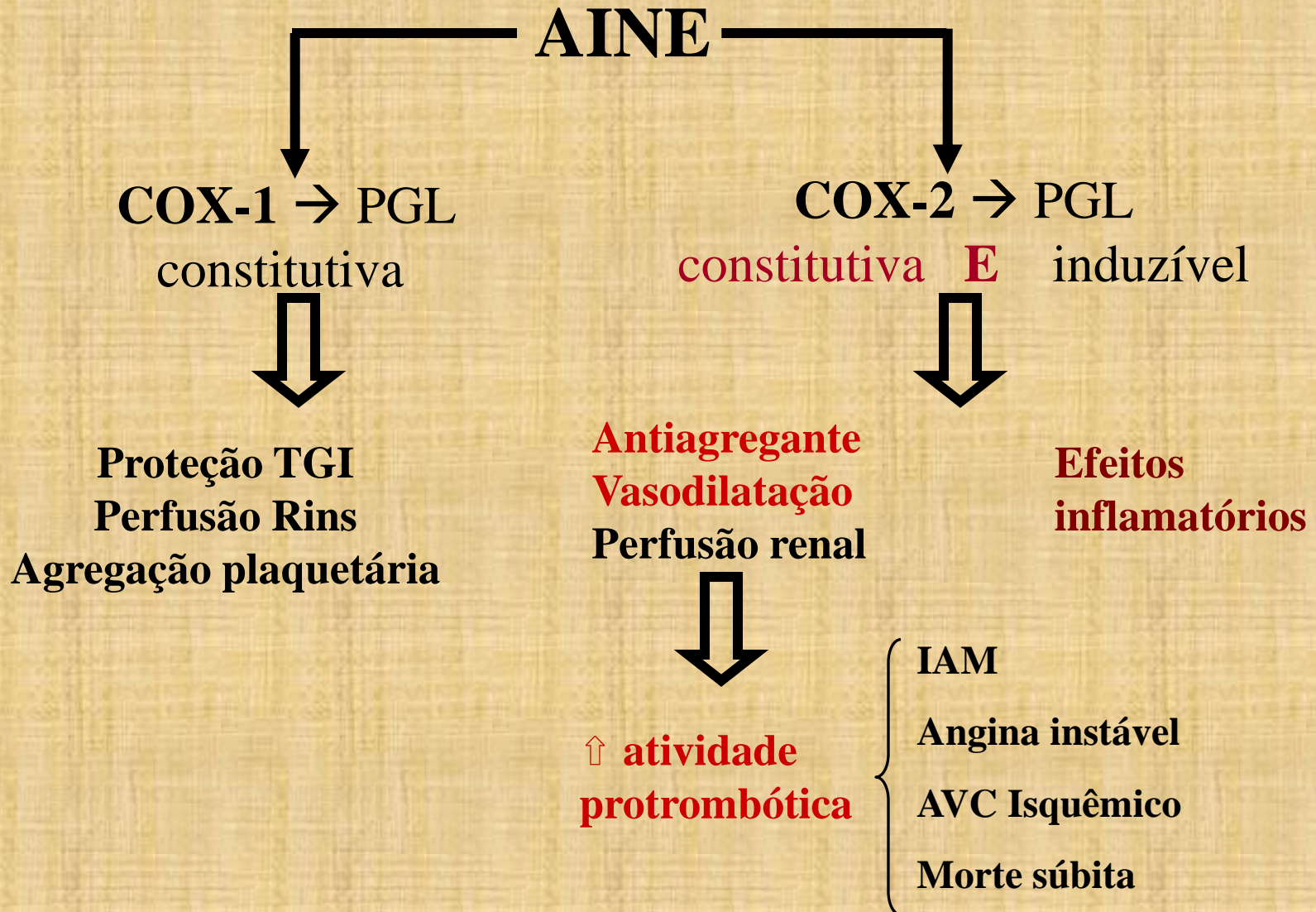
70mg+ colestiramina = Flotac®

50mg+ carisoprodol = Beserol®, Tandrilax®,Torsilax®

+ 125mg carisoprodol + 300mg Paracetamol + **30mgcafeína** = mioflex (a) ®

***Como seria a sua prescrição de AINEs de acordo com os riscos gastrointestinal e cardiovascular do paciente?***

# Mecanismo de ação e agressão



## ***Recomendações para o uso de AINEs de acordo com os riscos gastrointestinal e cardiovascular***

	<b>sem fatores de risco gastrointestinais</b>	<b>Um ou dois fatores de risco gastrointestinais</b>	<b>Muitos fatores de risco gastrointestinais ou sangramento prévio de ulcera</b>
<b>baixo risco cardiovascular (sem necessid. de dose baixa de aspirina)</b>			
<b>Alto risco cardiovascular (com necessid. de dose baixa de aspirina)</b>			



## *Recomendações para o uso de AINEs de acordo com os riscos gastrointestinal e cardiovascular*

	No gastrointestinal risk factors	One or two gastrointestinal risk factors	Many gastrointestinal risk factors or previous ulcer bleed
Low cardiovascular risk (low-dose aspirin not needed)	NSAID	NSAID plus PPI or misoprostol or COX-2 inhibitor alone	COX-2 inhibitor plus PPI or misoprostol
High cardiovascular risk (low-dose aspirin needed)	Naproxen plus PPI or misoprostol	Naproxen plus PPI or misoprostol	Avoid NSAIDs and COX-2 inhibitors if possible*
*Combination of low-dose aspirin, PPI or misoprostol, and naproxen or low-dose COX-2 inhibitor in selected cases (see text).			

## *Recomendações para o uso de AINEs de acordo com os riscos gastrointestinal e cardiovascular*

	No gastrointestinal risk factors	One or two gastrointestinal risk factors	Many gastrointestinal risk factors or previous ulcer bleed
Low cardiovascular risk (low-dose aspirin not needed)	NSAID	NSAID plus PPI or misoprostol or COX-2 inhibitor alone	COX-2 inhibitor plus PPI or misoprostol
High cardiovascular risk (low-dose aspirin needed)	Naproxen plus PPI or misoprostol	Naproxen plus PPI or misoprostol	Avoid NSAIDs and COX-2 inhibitors if possible*
*Combination of low-dose aspirin, PPI or misoprostol, and naproxen or low-dose COX-2 inhibitor in selected cases (see text).			



- Login
- Assine a Folha
- Atendimento
- Versão Impressa

# FOLHA DE S.PAULO

★ ★ ★ UM JORNAL A SERVIÇO DO BRASIL

TERÇA-FEIRA, 14 DE ABRIL DE 2015 10:24

PUBLICIDADE

FOLHA DIGITAL GRÁTIS NOS DOIS PRIMEIROS MESES. ASSINE JÁ!



UM PRESENTE DO NOVO RENAULT FLUENCE PARA VOCE.



## Anvisa proíbe venda dos antiinflamatórios Prexige 400 mg e Arcoxia 120 mg

Colaboração para a Folha Online

03/10/2008 13h54

Compartilhar 12

Tweetar 0

Google+ 0

OUVIR O TEXTO

Mais opções

A Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) cancelou o registro dos antiinflamatórios Prexige (Lumiracoxibe) 400 mg, do laboratório Novartis, e do medicamento Arcoxia (Etoricoxibe) 120 mg, da Merck Sharp e Dohme. Com isso, fica suspensa a comercialização e o uso dos medicamentos em todo o país.

As novas determinações serão publicadas no "Diário Oficial" da União da próxima segunda-feira (6). Os antiinflamatórios foram suspensos porque especialistas consideram que as reações adversas superam os benefícios. A orientação da Anvisa é para que as pessoas que usam os medicamentos procurem orientação médica para a substituição.

Desde julho, a Anvisa faz testes para verificar a segurança dos antiinflamatórios não esteróides inibidores da Cox-2, enzima que provoca

PUBLICIDADE

HISTÓRIAS FANTÁSTICAS  
CONTADAS DE GERAÇÃO  
EM GERAÇÃO

**Anvisa suspende venda e uso de dois antiinflamatórios**

25/10/2008 - 10:18

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) decidiu pela suspensão da comercialização e uso, em todo o País, da apresentação de 400mg do antiinflamatório Prexige (Lumiracoxibe), do laboratório Novartis, e da apresentação de 120mg do medicamento Arcoxia (Etoricoxibe), da Merck Sharp & Dohme.

Os especialistas da Agência entenderam que os riscos da utilização desses medicamentos superam seus benefícios. As determinações serão publicadas no Diário Oficial da União (DOU) desta segunda (6). Os consumidores que estiverem fazendo uso dos medicamentos devem procurar seus médicos para que os substituam sem que haja interrupção no tratamento.

O cancelamento do registro desses produtos faz parte de um processo de trabalho iniciado em Julho, na Anvisa, para reavaliar a segurança dos antiinflamatórios não-esteróides inibidores da ciclooxigenase (Cox-2). Para ampliar o controle sobre a utilização desses medicamentos, a Anvisa determina, ainda, a reclassificação de toda a classe de inibidores de Cox-2.

A partir de agora, esses antiinflamatórios só poderão ser vendidos com retenção da receita médica (receituário C1 - branco) pelo estabelecimento farmacêutico.

O antiinflamatório Lumiracoxibe tinha indicações aprovadas para o tratamento de osteoartrite (um tipo de artrite), da dor aguda e da dismenorréia (cólica menstrual) primária. Já o Etoricoxibe é utilizado para reumatismo, artrite, dor articular, cólica menstrual e em pós-operatórios.

**OUTRAS MEDIDAS**

As apresentações de 60mg e 90mg do medicamento Arcoxia sofrerão adequações nas respectivas bulas para que sejam incluídas advertências de segurança quanto aos níveis pressóricos (relativos à pressão alta) e cardiovasculares.

A bula do medicamento Celebra (Celecoxibe), da empresa Pfizer, também sofrerá alterações, com novas restrições relativas ao tempo de tratamento e à utilização durante a gravidez e o período de amamentação.

A Anvisa determinou ainda que o antiinflamatório Bextra (Parecoxibe), também da Pfizer, terá seu uso restrito aos ambientes hospitalares. A medida deve-se aos riscos inerentes à classe terapêutica e à ausência de demonstração de benefícios gastro-intestinais.

# Comentário #8 - Artrite reumatóide nos dedos das mãos, pulsos, braços, pés e tornozelos

[www.clinica-de-reumatologia.com.br/doencas/artrite-reumatoide](http://www.clinica-de-reumatologia.com.br/doencas/artrite-reumatoide)

Doutora Suellen: Passei por reumatologista mas não consigo tomar antiinflamatórios em razão da hipertensão e problemas gástricos. Minhas dores são intensas. Pergunto se existe algum medicamento alternativo, fitoterápico ou fisioterapia que consiga pelo menos aliviar as dores que me causam um enorme desconforto, incapacidade para realizar atividades por mais simples que sejam e ainda me deprimem fortemente.

Agradeço sua atenção

**“A terapia bem sucedida com AINES continua sendo considerada mais uma arte do que uma ciência, e o tratamento para cada paciente deve ser orientado para obter os efeitos antiinflamatórios, analgésicos e antipiréticos desejados, minimizando, ao mesmo tempo, os efeitos adversos.”**

Princípios de Farmacologia . Golan, 2009

# **Analgésicos, Anti-térmicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)**

- **Situações clínicas comuns.**

## **Como você faria?**

- Mecanismo de ação - EFICÁCIA
- Grupos de AINES
- Analgésicos de uso comum – comparação.
- Efeitos colaterais - SEGURANÇA
- **Montar tabela pessoal (Passo 3)**
- Exercício de prescrição

## **Qual seria sua escolha?** (plano A e B)

- 1) Com mais de 12 anos com diagnóstico de amigdalite: febre de 38°C. Além do antibiótico, qual fármaco usaria para dor/febre?
- 2) E sendo criança? Qual(is) evitaria ou seria(m) contra-indicado(s)? Justifique.
- 3) Paciente com febre “quebra ossos” (possível quadro de dengue).
- 4) Na dengue, qual(is) evitaria ou seria(m) contra-indicados? Justifique.
- 5) Paciente com dor e sinais flogísticos em joelho direito após queda e traumatismo. Qual a via de administração?

## Qual seria sua escolha? (Planos A e B)

- 6) Para uma paciente com dismenorréia...
- 7) Uma gestante com cefaléia...
- 8) Homem, 65 anos, após um futebol com os netos chega para consulta com “dor na coluna” (lombalgia)...
- 9) paciente com “pescoço duro” (torcicolo)...



## Qual a sua opinião?

10) Em um pós-operatório de cirurgia ortopédica (fratura de rádio), um médico prescreveu Diclofenaco 50mg de 8/8h + Cetorolaco de Trometamol sublingual 12/12h. Comente a prescrição baseando-se na farmacocinética, sinergismo e mecanismo de ação dos fármacos.

Você concorda com a associação? Considere riscos e benefícios. Se tivesse que mudar essa prescrição por reação de hipersensibilidade a algum dos componentes, o que você prescreveria?

11) Menino de 9 anos, com fratura no 5º dedo da mão. Ortopedista prescreveu luva gessada e nimesulida. Você concorda?

# Casos reais...

Qual a sua impressão?

Como seria a SUA prescrição?

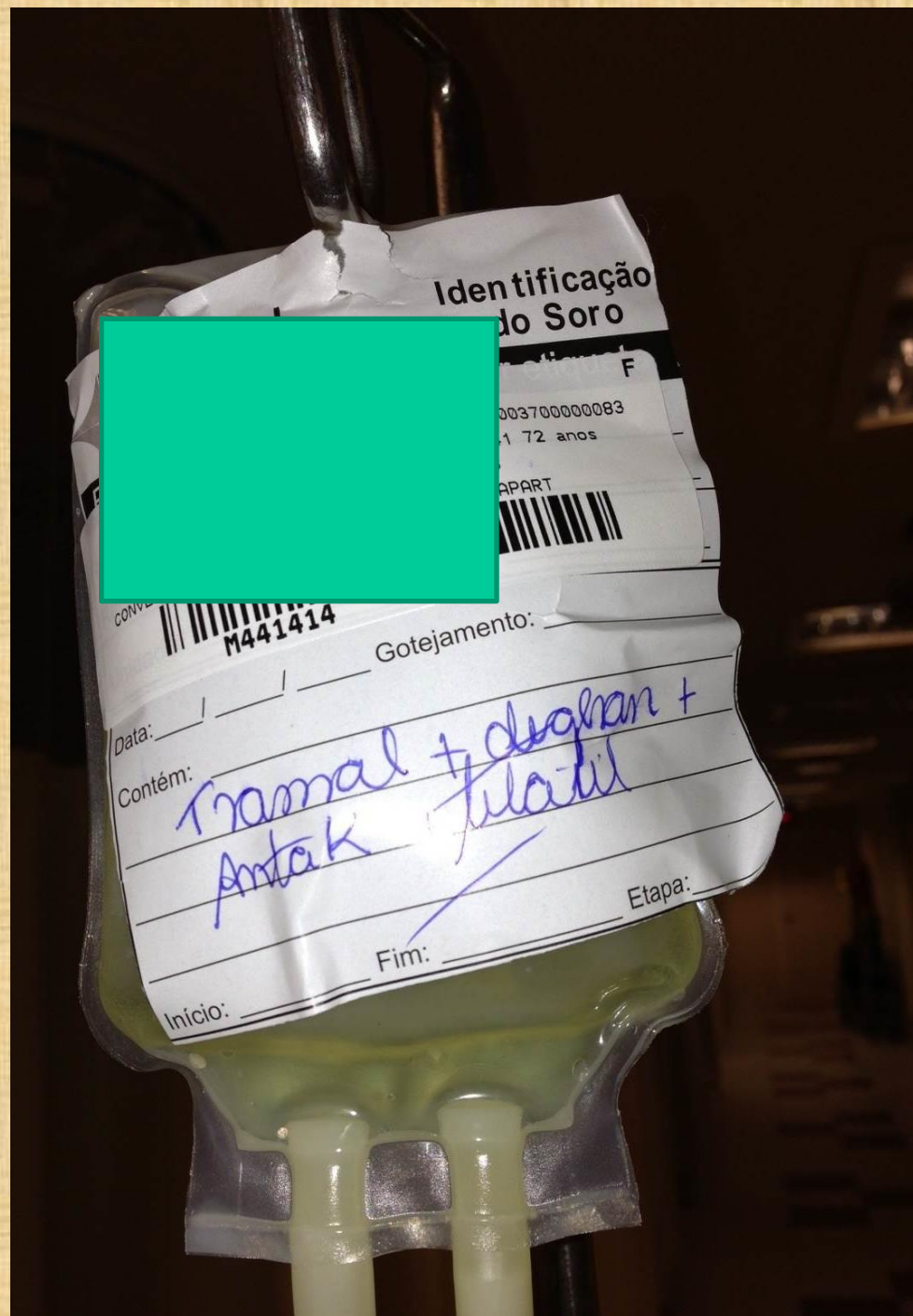
## AINEs... Caso real:

Uma senhora de 72 anos de idade, com sequela de AVE, hipertensa, atendida no PS.

queixa: “dor abdominal”.

O jovem plantonista rapidamente prescreveu e o filho tirou a foto pra me perguntar o que acho...

Qual sua opinião os fármacos desta prescrição: indicação (benefícios) X riscos para a paciente?



## Aplicação prática dos conhecimentos desta aula:

Ao receber um email do FDA com estas novidades no mercado... Ou, sendo interno na enfermaria de clínica médica, o chefe da mesma lhe pergunta quais os usos terapêuticos e colaterais dos fármacos licenciados recentemente nos EUA?

### New and Generic Drug Approvals

May 25, 2016

Drug Name	Active Ingredient	Dosage Form/Route	Sponsor	Submission Type
<a href="#">Acular Ls</a>	ketorolac tromethamine	Solution/Drops;Ophthalmic	Allergan	Labeling Revision
<a href="#">Alli</a>	orlistat	Capsule;Oral	Glaxosmithkline Cons	Labeling Revision
<a href="#">Amrix</a>	cyclobenzaprine hydrochloride	Capsule, Extended Release;Oral	Ivax Intl	Labeling Revision