

Reações adversas associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais em idosos

Adverse reactions associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly

Tayane Oliveira dos Santos¹; Caryne Margotto Bertollo².

RESUMO

Polifarmácia, polipatologias e alterações fisiológicas alteram a resposta de idosos à farmacoterapia. Assim, alguns medicamentos são considerados potencialmente inapropriados para essa faixa etária, inclusive anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) que são consumidos com frequência por esses indivíduos. Neste contexto, o objetivo dessa revisão foi descrever registros de reações adversas (RA) associadas ao uso de AINE em pacientes idosos. A busca foi conduzida na base de dados MEDLINE, interface Pubmed a partir da combinação dos descritores indexados no Medical Subject Headings (MESH): "aged" OU "aged, 80 and over" E "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" OU "Cyclooxygenase Inhibitors" E "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OU "Cardiovascular Disease" OU "Cardiovascular System" OU "adverse effects" (subtítulo). Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos cuja população estudada incluísse apenas, ou em maioria, pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Das 329 publicações identificadas, foram selecionados onze artigos. Dentre as RA acometendo o sistema digestório, as principais foram alterações na função hepática, dispepsia, úlceras gastrointestinais e doença diverticular do intestino grosso com perfuração. Em relação ao sistema cardiovascular, os eventos mais citados foram infarto agudo do miocárdio, fibrilação atrial, aumento da pressão arterial sistólica ou diastólica e eventos cardiovasculares trombóticos. Outras RA descritas foram lesão renal aguda, alterações na concentração sérica dos eletrólitos, redução nos níveis séricos de hemoglobina, náuseas, vômitos dentre outras. Nesta revisão, mesmo diante da identificação de poucos estudos que apresentassem RA estratificadas por faixa etária, foi possível verificar que idosos são bastante susceptíveis às diversas RA associadas com uso de AINE.

Palavras-chave: Idoso, Anti-Inflamatórios não Esteroides, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos, Sistema Cardiovascular.

¹ Farmacêutica residente pelo programa de Residência Multiprofissional Integrada em Saúde do Idoso do Hospital Das Clínicas/UFMG (Farmacêutica).

² Doutor/ICB-UFMG (Professora).

Instituição:

Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte - MG

* Autor Correspondente:

Caryne Margotto Bertollo
E-mail: carynemb@gmail.com

Recebido em: 07/02/2015.

Aprovado em: 08/02/2018.

ABSTRACT

Polypharmacy, multiple pathologies and physiological changes alters the elderly reactions to pharmacotherapy. Thus, some medication are designated as potentially inappropriate in older adults, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which are often consumed by the elderly. The aim of the present study was to assess the adverse reactions (AR) associated with NSAID use in elderly patients. A literature search was conducted in MEDLINE, PubMed interface using the indexed Medical Subject Headings (MESH) descriptors: "aged" OR "aged 80 and over" and "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" OR "Cyclooxygenase Inhibitors" and "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Cardiovascular Disease" OR "Cardiovascular System" OR "adverse effects" (subtitle). Articles published in the last five years that enrolled only, or mostly, patients over 65 years were included. Of the 329 publications identified, eleven articles were selected. Liver dysfunction, dyspepsia, gastrointestinal ulcers and perforated diverticular disease were cited as RA affecting the digestive system. Regarding the cardiovascular system, acute myocardial infarction, atrial fibrillation, increased systolic or diastolic blood pressure and cardiovascular thrombotic events were the most frequent events. Other RA described were acute kidney injury, changes in serum electrolytes, reduced serum levels of hemoglobin, nausea, vomiting. In the present review, a small number of studies presenting RA stratified by age were identified. However, the information presented in this review is in agreement with literature data which show that the elderly are more susceptible to different RA associated with NSAIDs use.

Keywords: Aged, Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Cardiovascular System.

INTRODUÇÃO

O aumento da população idosa contribui para a maior prevalência de doenças crônico-degenerativas cujos tratamentos envolvem o uso crônico de medicamentos. Entre os idosos, é comum identificar prescrições com polifarmácia, caracterizada pelo uso concomitante de cinco medicamentos ou mais.¹ Estudos realizados em diferentes regiões do país apresentaram prevalência de polifarmácia variando entre 13,6% e 67,2%.²⁻¹⁰ Sabe-se que o risco de reações adversas (RA) é intensificado na polifarmácia, inclusive devido às interações medicamentosas que podem ocasionar aumento da concentração sérica do fármaco, potencializar RA, dentre outros.¹¹ Além disso, idosos também possuem particularidades no risco de RA devido a mudanças nas funções orgânicas, mecanismos homeostáticos, absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos.¹¹

Nesse contexto, alguns medicamentos, incluindo AINE, são designados como inapropriados para essa faixa etária. Para essa classificação, diversos fatores são considerados, como a existência de alternativa mais segura, o aumento do

risco de RA ou a interação fármaco-doença.¹² A prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para pacientes idosos interfere na adesão, efetividade e, principalmente, na segurança do tratamento.¹³ Dentre as estratégias para se evitar a prescrição e administração desses medicamentos, pode-se citar a atualização periódica de publicações sobre o tema, como os Critérios de Beers. Esse conjunto de critérios menciona os AINE como medicamentos potencialmente inapropriados para todos os idosos, com ênfase nos idosos com insuficiência cardíaca, história de úlcera gástrica ou duodenal e doença renal crônica, devido ao aumento do risco das RA e de exacerbação dessas comorbidades.¹²

O uso desses medicamentos pode ser secundário à automedicação ou à prescrição médica.^{13,14,15} Em estudo realizado com idosos em São Luís/MA, a segunda classe de medicamentos mais utilizada sem prescrição foram os AINE (22,31%). Verificou-se, também, que a dor é o sintoma mais relatado no que concerne à automedicação, com 65,26% das ocorrências.¹⁴ Em outro estudo, os medicamentos que atuam no sistema musculoesquelético foram o terceiro grupo de medicamentos potencialmente inapropriados para

idosos mais usados (5,7%), havendo predomínio dos AINE cetorolaco, naproxeno e piroxicam.¹⁶

Matanović e Vlahović-Palčevski (2014) avaliaram o uso de medicamentos em pacientes idosos antes e durante admissão em um hospital universitário.¹⁷ De acordo com os critérios de Beers, 57,9% desses pacientes utilizavam medicamentos considerados potencialmente inapropriados. Nesse estudo, a classe terapêutica mais expressiva foi de AINE, totalizando 25,2% dos medicamentos potencialmente inapropriados usados por esses pacientes.¹⁷ No Brasil, em pacientes não hospitalizados, o medicamento potencialmente inapropriado com maior prevalência de uso foi o diclofenaco (20,9%), sendo que quase metade do consumo foi secundário a automedicação.¹⁸

Assim, reitera-se a importância de identificar e caracterizar as RA potenciais às quais os idosos estão expostos diante do uso de AINE, principalmente se prolongado. Portanto, o objetivo dessa revisão da literatura foi identificar estudos que investigaram RA a AINE em idosos e elencar as RA descritas nessa população.

METODOLOGIA

Durante o período de julho a setembro de 2014, realizaram-se buscas de artigos publicados em revistas indexadas na base de dados MEDLINE, interface Pubmed. As buscas foram direcionadas de forma a selecionar estudos que apresentassem RA decorrentes do uso de AINE, em pacientes de idade igual ou superior a 65 anos. Tendo em vista a alta prevalência de doenças do sistema cardiovascular em idosos, as buscas foram conduzidas a partir da combinação dos descritores indexados no Medical Subject Headings (MESH): “aged” OU “aged, 80 and over” E “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” OU “Cyclooxygenase Inhibitors” E “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” OU “Cardiovascular Disease” OU “Cardiovascular System” OU “adverse effects” (subtítulo).

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados durante o período de 01/01/2009 a 30/06/2014 cuja população estudada incluiu pacientes com idade igual ou superior a 65 anos ou, em segundo caso, pacientes com idade igual ou superior a 45 anos, com maioria de idosos (média de idade > 60 anos); estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol com resumos disponíveis na base de dados MEDLINE/Pubmed. Selecionaram-se estudos clínicos, estudos clínicos de Fase 1, Fase 2, Fase 3 e Fase 4, estudos clínicos controlados, estudos clínicos randomizados e estudos observacionais.

Os critérios de exclusão foram: estudos de associação de AINE com outros medicamentos, estudos com ênfase em medicamentos de outras classes terapêuticas, estudos com AINE não comercializados no Brasil, estudos que avaliaram fatores de risco para a ocorrência de RA, estudos que avaliaram os efeitos do tratamento com AINE na profilaxia de neoplasias e eventos cardiovasculares, estudos em que AINE foi administrado por via tópica e estudos nos quais foram identificados conflitos de interesse.

Para verificar se os títulos e resumos atendiam aos critérios de inclusão, os estudos identificados foram organizados e tabulados. Procedeu-se a avaliação de dois revisores, seguida da leitura integral dos estudos pré-selecionados. Apenas após a leitura e discussão consensual entre os revisores foi obtida a seleção final dos artigos incluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificadas 329 publicações na base de dados PubMed. O detalhamento das justificativas de exclusão dos estudos no processo de seleção está esquematizado na Figura 1. Após avaliação dos títulos, resumos e textos na íntegra, foram selecionados onze artigos que apresentaram RA associada com o uso de AINE em idosos. Foi possível verificar que quarenta estudos, apesar da presença de idosos na amostra, não apresentaram os resultados estratificados por faixa etária não considerando que este grupo está mais propenso a RA devido às peculiaridades das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.^{15,19,20,21} As RA dos artigos selecionados foram agrupadas de acordo com o sistema afetado. Cinco artigos relataram RA que afetaram o sistema digestório, sete apresentavam RA afetando o sistema cardiovascular, dois estudos descreveram comprometimento da função renal e quatro artigos foram agrupados pela descrição de outras RA.

FARMACOLOGIA DOS AINE

Os AINE são fármacos amplamente empregados no tratamento de condições inflamatórias e para o alívio da dor. Os efeitos anti-inflamatório, antipirético e analgésico induzidos pelos AINE resultam da inibição da enzima ciclooxigenase (COX) e consequente inibição da síntese de prostaglandinas (PG) e outros eicosanóides. Apesar de os AINE estarem presentes em medicamentos de venda livre no Brasil, seu uso pode resultar em RA de gravidade variável uma vez que as PG também desempenham funções fisiológicas e atuam em diversos órgãos e sistemas, como sistema nervoso central, renal, digestório e cardiovascular.

Os AINE podem ser subdivididos naqueles não seletivos, que inibem COX-1 e COX-2, e seletivos, os quais inibem, predominantemente, COX-2.^{20,22,23} Em relação às propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, os diversos AINE podem apresentar características diferentes.^{15,19,20,21} Em geral, os AINE são fármacos de caráter ácido fraco, relativamente lipossolúvel e são completamente absorvidos quando administrados por via oral.^{20,22,24,25}

Nos idosos, devido às mudanças nas funções orgânicas, as propriedades farmacocinéticas dos AINE podem sofrer alterações. Nessa população, ocorrem redução do teor de água corporal e aumento do teor de gordura. Por conseguinte, o volume de distribuição de compostos lipofílicos é aumentado.^{15,19,20,21} Além disso, os AINE apresentam alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, as quais tendem a estar reduzidas em idosos, aumentando a proporção de fármaco livre na circulação sanguínea.^{20,22,24,25}

Além de alterações na composição corporal, com o envelhecimento ocorrem diminuição da depuração hepática e da excreção de fármacos por via renal o que afeta a farmacocinética dos AINE em idosos.^{15,19,20,21} O tempo de meia-vida de eliminação desses fármacos é variável o que permite sua classificação como agentes de “curta ação” (menos de seis horas), como ibuprofeno e flurbiprofeno, e “longa ação” (mais de seis horas), como naproxeno e piroxicam.^{20,24} Porém, o tempo de meia-vida tende a ser maior nos idosos. Os AINE são extensamente metabolizados por CYP3A e CYP2C e/ou glicuronidação^{20,22,24,25} podendo dar origem a metabólitos ativos. Além disso, enquanto alguns AINE apresentam eliminação biliar ou nas fezes e têm menor eliminação renal, como celecoxibe e meloxicam,

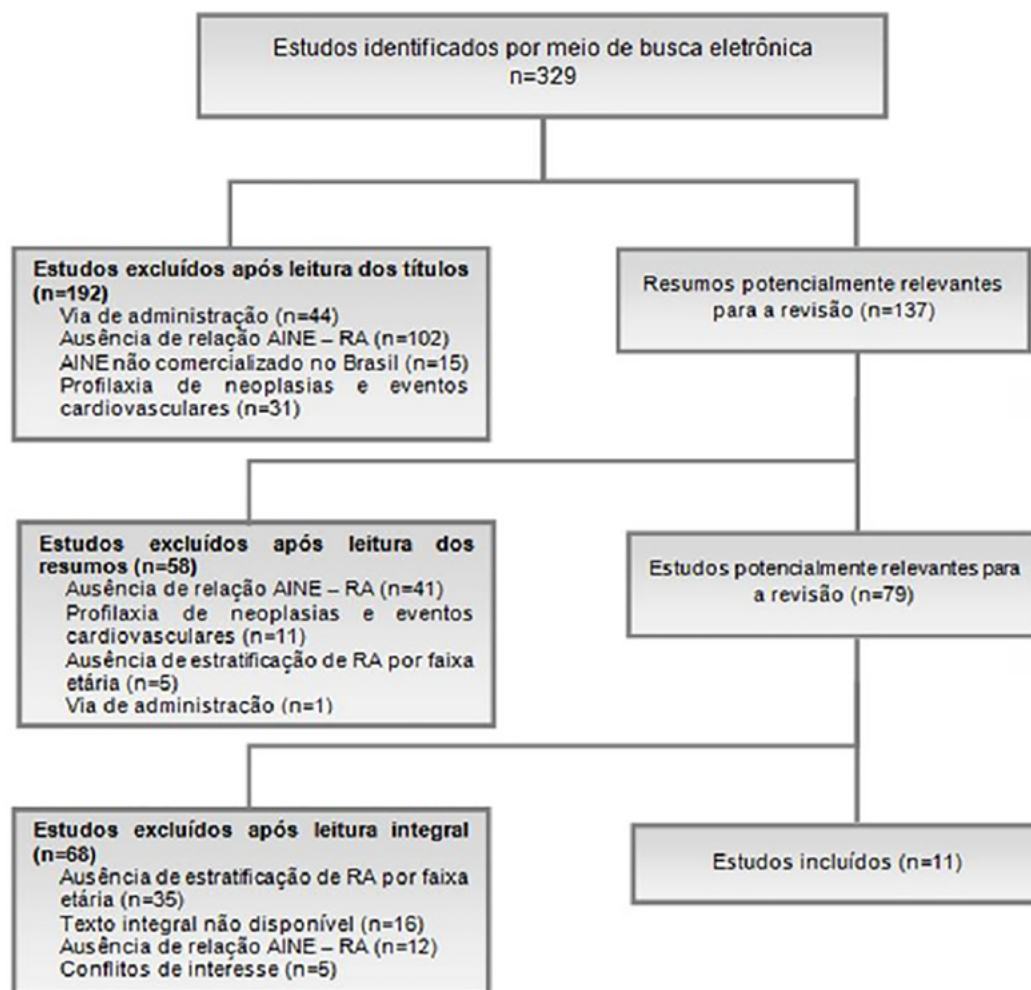


Figura 1. Etapas da seleção de estudos que descrevem a ocorrência de reações adversas associadas com o uso de AINE em idosos.

outros são excretados predominantemente pelos rins, como diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno.^{21,25,26} Em conjunto, essas propriedades farmacocinéticas tornam necessário o uso cauteloso desses fármacos em idosos cujas funções renal e hepática são naturalmente reduzidas.

De maneira geral, as alterações nas funções e composição do corpo humano relacionadas com o envelhecimento podem elevar o risco de RA associadas com o uso de AINE, exigindo ajustes na posologia dos medicamentos e também requerendo uma escolha mais criteriosa do tratamento.^{15,20,21,23,25}

REAÇÕES ADVERSAS NO SISTEMA DIGESTÓRIO

No sistema digestório, em condições fisiológicas, as PGE2 e PGI2 desempenham importante papel protetor. Além de estimularem a secreção de muco, reduzem a secreção de ácido gástrico e promovem a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais.^{27, 28}

A inibição sistêmica da síntese de PG está relacionada com a redução na proteção da mucosa gástrica e duodenal e com o potencial de indução de RA gastrointestinais pelos AINE.^{23,29,30} Alguns fatores estão associados ao aumento do risco da incidência de RA gastrointestinal como dose e período do uso de AINE, idade e fragilidade, história de úlcera péptica, história de alcoolismo, uso concomitante

de glicocorticoides, anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários.^{12,23,30,31}

Na presente revisão de literatura, os estudos que envolveram populações com maior média de idade (Tabela 1) demonstram a ocorrência de RA gastrointestinais significativas nos pacientes em uso de AINE^{32,33} associadas a elevadas taxas de descontinuação do tratamento devido a esses eventos. Apesar de Combe et al.³² demonstrar menor incidência nos pacientes em uso de inibidores seletivos de COX-2, Dahlberg et al.³³ demonstraram ocorrência semelhante nos dois grupos.

O uso de AINE também está associado à ocorrência de complicações graves no trato gastrointestinal superior^{34,35} bem como o aumento do risco de doença diverticular do intestino grosso com perfuração.³⁶ Uma correlação semelhante foi evidenciada em meta-análise que demonstrou o aumento do risco de sangramento diverticular intestinal em pacientes tratados com AINE.³⁷ Porém, nessa revisão não foi possível determinar se o risco é maior em pacientes idosos. Alguns dos fatores de confusão citados foram obesidade, diabetes e doença cardíaca isquêmica. Além disso, pode ter ocorrido viés na interpretação dos dados uma vez que a maioria dos estudos selecionados não especificaram a dose, a frequência ou o tempo de uso do AINE. Outra limitação importante foi a não especificação do tipo de AINE usado pelos pacientes

Tabela 1. Estudos com relatos de reações adversas acometendo o sistema digestório associadas ao uso de AINE em idosos. Elaborado pelos autores.

AINE avaliado (Exposição)	População estudada (Média ± Desvio)	Delineamento	Fatores de confusão	Desfecho em segurança / Resultados	Conclusão / Observações	Referência
Diclofenaco e Etoricoxibe (19,4 a 20,8 meses)	n = 23496 pacientes Idade ≥ 50 anos (61,4 ± 8,1 a 64,5 ± 8,8)	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Úlcera ou hemorragia no TGI, uso de glicocorticoides e anticoagulantes.	Descontinuação devido a alterações clínicas no TGI: Etoricoxibe: 443; Diclofenaco: 733. Descontinuação devido a alterações laboratoriais relacionadas ao TGI e enzimas hepáticas: Etoricoxibe: 23; Diclofenaco: 206.	A descontinuação devido a RA no TGI foi menor nos pacientes tratados com Etoricoxibe.	Combe et al. ³²
Celecoxibe e Diclofenaco (52 semanas)	n = 925 pacientes Idade ≥ 60 anos (71 ± 7)	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Uso de ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário.	Descontinuação devido a alterações na função hepática: Celecoxibe: 1; Diclofenaco: 8. Celecoxibe: dor abdominal (14%), dispepsia (11%), diarreia (8,5%), flatulência (7,2%) e náuseas (7%). Diclofenaco: dor abdominal (12%), dispepsia (12%), diarreia (9,8%), flatulência (7,2%) e náuseas (6,3%).	Descontinuação devido a RA: Celecoxibe: 27%; Diclofenaco: 31%. RA gastrointestinal grave: Celecoxibe: 0; Diclofenaco 0,4% de úlceras gastrointestinais.	Dahlberg et al. ³³
AINE não seletivos e Inibidores seletivos de COX-2 (180 dias)	n = 56908 pacientes Idade ≥ 60 anos (NI)	Estudo de coorte prospectivo de base populacional	Gastrite, uso de antiulcerosos.	AINE não seletivo: complicações no TGI superior (5,4/1000 pacientes-ano) 143 complicações no trato gastrointestinal superior após 180 dias da primeira prescrição de AINE não seletivo.	A incidência de complicações no TGI superior foi inferior nos pacientes que receberam prescrição de inibidores seletivos de COX-2.	Davies et al. ³⁴
Celecoxibe e AINE não seletivos (6 meses)	n = 8067 pacientes Idade ≥ 55 anos (63 ± 6)	Ensaio clínico randomizado aberto, desfecho cego (PROBE)	Risco de sangramento, uso de antiulcerosos.	Incidência de RA no TGI: AINE não seletivos: 2,4%; Celecoxibe 1,3%.	Celecoxibe: 1663 pacientes com RA, sendo 100 graves. AINE não seletivos: 1869 pacientes com RA, sendo 96 graves.	Cryer et al. ³⁵
AINE não seletivos e Inibidores seletivos de COX-2 (Uso nos últimos 6 meses ou antes)	n = 899 pacientes Idade ≥ 45 anos (71,3 ± NI)	Estudo de casos e controles	Tabagismo, história de dor abdominal.	O uso eventual de AINE não seletivos: ↑ risco de doença diverticular do intestino grosso com perfuração. O uso atual de inibidores seletivos de COX-2 pode estar relacionado com risco de doença diverticular do intestino grosso com perfuração.	A associação do uso de AINE não seletivos e perfuração pode estar subestimado, devido à redução nas prescrições de AINE não seletivos no período de estudo e ao aumento do uso de inibidores seletivos de COX-2.	Humes et al. ³⁶

TGI: trato gastrointestinal; NI: Não informado.

envolvidos nos estudos incluídos na meta-análise,³⁷ e existem evidências de que a incidência de eventos gastrointestinais nos pacientes em uso de AINE não seletivos é maior que naqueles tratados com inibidores seletivos de COX-2.^{34,35} Portanto, os autores reforçam a necessidade de estudos mais detalhados para verificar a associação entre o uso de AINE e sangramento gastrointestinal baixo em idosos.³⁷

Além disso, foram identificadas úlceras gastrointestinais apenas nos pacientes tratados com AINE não seletivos.³³ Porém, diversas manifestações gastrointestinais tiveram incidência semelhante com os AINE não seletivos e com inibidores seletivos de COX-2³³ e o uso desses também pôde ser relacionado ao aumento do risco de doença diverticular do intestino grosso com perfuração.³⁶ Sendo assim, são necessários mais estudos para avaliar os fatores de risco individuais e desenvolver estratégias para mitigar o risco de sangramento em porções inferiores do intestino.

A fim de minimizar as RA gastrointestinais nos idosos que requerem tratamento com AINE, é proposto que a dosagem e a duração do tratamento sejam ponderadas, bem como o uso profilático de medicamentos antiulcerosos, como inibidores de bomba de prótons.^{12,38} Essa cautela é especialmente importante nos pacientes com mais de 75 anos por serem ainda mais susceptíveis a RA graves.^{15,23,31,39}

REAÇÕES ADVERSAS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

As PG modulam o sistema renina-angiotensina estimulando a secreção de renina e, conseqüentemente, a produção de angiotensina II. Esse é um potente vasoconstritor que também induz a produção de aldosterona, aumentando a secreção de potássio e a reabsorção de sódio e água.²⁹ Além de atuar no sistema renina-angiotensina, as PG atuam indiretamente nos músculos lisos vasculares contribuindo para regulação do sistema cardiovascular, sendo que PGI₂ está envolvida com o relaxamento e tromboxano A₂ (TxA₂) com a contração desses músculos.²⁷ Outros efeitos vasculares se devem à inibição ou indução da agregação plaquetária mediadas por PGI₂ e TxA₂, respectivamente.²⁷ Assim, o equilíbrio entre PGI₂ e TxA₂ é importante para manutenção da homeostase vascular.^{27,40}

A interferência dos AINE nos mecanismos homeostáticos mantidos pelas PG está associada às ocorrências de algumas RA cardiovasculares. Eventos como infarto agudo do miocárdio, fibrilação atrial, evento tromboembólico cardiovascular, aumento da pressão arterial dentre outros estão associados ao uso de AINE (Tabela 2) e podem ocorrer até mesmo em tratamentos de uma semana. Os pacientes expostos a maior risco são os pacientes com insuficiência cardíaca, hipertensão, artrite reumatoide, doença renal crônica, doença obstrutiva das vias aéreas e infarto do miocárdio prévio, doença cerebrovascular, doença vascular periférica e os idosos.⁴⁰

O uso de AINE não seletivo em idosos está associado a maior risco de fibrilação atrial (FA)⁴¹ sendo esse risco superior ao observado com o uso de inibidores seletivos de COX-2, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca.⁴² Entretanto, também existem evidências da relação entre o uso de inibidores seletivos de COX-2 com ocorrência de FA⁴³ sendo o risco maior em pacientes com doença renal crônica ou doença pulmonar.⁴² Em relação à incidência de infarto agudo do miocárdio, alguns estudos indicam que esta foi ligeiramente maior nos pacientes tratados com

AINE não seletivos,^{33,34} mas não foi observado aumento naqueles tratados com inibidores seletivos de COX-2.⁴³ Porém, em outros estudos^{32,35} a incidência de infarto agudo do miocárdio foi similar nos dois grupos (AINE não seletivo e inibidor seletivo de COX-2) o que reforça a necessidade de uso cauteloso de qualquer AINE nos pacientes idosos.

A interferência dos AINE na síntese de PG e, conseqüentemente, na homeostase vascular e pressão arterial são corroboradas pelas interações medicamentosas com anti-hipertensivos. Pacientes hipertensos parecem ser mais susceptíveis que normotensos para as alterações da pressão arterial quando fazem uso de AINE. Assim, os idosos também podem ser considerados mais susceptíveis uma vez que há maior prevalência de hipertensão arterial nessa faixa etária que na população mais jovem.^{29,40} Krum et al.⁴⁴ compararam etoricoxibe e diclofenaco e observaram maior alteração da pressão arterial sistólica e diastólica no grupo tratado com etoricoxibe. Por outro lado, em avaliação de uma amostra menor, composta apenas por homens idosos com câncer de próstata,⁴⁵ não foi identificada elevação na pressão arterial associada ao uso de celecoxibe. Outras revisões bibliográficas demonstram diferenças nos perfis de segurança cardiovascular entre os diferentes AINE. Como exemplo, diclofenaco, mesmo em baixas doses, etoricoxibe e rofecoxibe foram associados a maior risco cardiovascular comparado com não uso. Por sua vez, ibuprofeno, em baixas doses, e naproxeno foram associados a menor risco.^{46,47}

REAÇÕES ADVERSAS RENAIS

As PG modulam a circulação sanguínea corporal, o aumento do fluxo sanguíneo renal, a excreção e retenção de líquidos e de sódio. Os efeitos renovasculares associados ao uso de AINE são primariamente relacionados com a inibição renal da síntese de PGI₂ e PGE₃ que exercem importantes papéis no balanço hídrico. Ao inibir a síntese de PG nos túbulos renais, os AINE promovem retenção de líquido e de sódio pelo aumento da reabsorção tubular. Por meio desse mecanismo, os AINE atenuam os efeitos de diferentes classes de anti-hipertensivos.^{29,32,48}

Foram identificados dois estudos que relacionaram o uso de AINE a RA renais (Tabela 3). No estudo conduzido por Combe et al.³² a ocorrência de lesão renal foi infrequente e similar entre diclofenaco e etoricoxibe, mesmo avaliando tratamento com duração de 19,4 a 20,8 meses. Por outro lado, em avaliação de pacientes mais jovens em uso de AINE por período maior que 48 meses, o uso de AINE foi associado, de forma independente, a lesão renal.⁴⁹ Apesar desses resultados contraditórios, o risco pode não ser crítico em pacientes jovens com função renal normal. Porém, em idosos o risco se torna mais importante.¹⁵

A correlação entre comprometimento renal prévio e desenvolvimento de lesão renal foi evidenciada por Benson et al.⁴⁵ Os pacientes idosos tratados com celecoxibe também apresentaram alterações de pequena magnitude nos eletrólitos, porém não foi possível estabelecer associação apenas com o uso do inibidor seletivo de COX-2.⁴⁹ A elevação da concentração plasmática de potássio e de creatinina nos pacientes tratados com AINE parece estar relacionada a fatores de risco como idade avançada, diabetes, e uso concomitante com outros medicamentos como: digoxina, inibidores da enzima conversora de angiotensina,

Tabela 2. Estudos com relatos de reações adversas acometendo o sistema cardiovascular associadas ao uso de AINE em idosos. Elaborado pelos autores.

AINE avaliado (Exposição)	População estudada (Média ± Desvio)	Delineamento	Fatores de confusão	Desfecho em segurança / Resultados	Conclusão	Referência
Diclofenaco e Etoricoxibe (19,4 a 20,8 meses)	n = 23496 pacientes Idade ≥ 50 anos (61,4 ± 8,1 a 64,5 ± 8,8)	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Risco cardiovascular, uso de glicocorticoides e anticoagulantes.	Cerca de 2% de eventos cardiovasculares trombóticos, distribuídos igualmente nos grupos Diclofenaco e Etoricoxibe.	IAM foi o evento com maior taxa, sendo similar para Diclofenaco e Etoricoxibe.	Combe et al. ³²
Celecoxibe e Diclofenaco (52 semanas)	926 pacientes Idade ≥ 60 anos (71 ± 7)	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Uso de ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário.	IAM: Celecoxibe 0,9%; Diclofenaco 1,3% IC: Celecoxibe 0,4%; Diclofenaco 0,7% AVC: Celecoxibe 0,2%; Diclofenaco 1,1%	RA cardiovasculares graves relacionados com o tratamento em estudo: Celecoxibe (1) < Diclofenaco (5)	Dahlberg et al. ³³
AINE não seletivos e Inibidores seletivos de COX-2 (180 dias)	n = 56908 pacientes Idade ≥ 60 anos (NI)	Estudo de coorte prospectivo de base populacional	História de doenças cardiovasculares.	AINE não seletivo: 5,7 IAM por 1000 pacientes-ano. 158 IAM após 180 dias da primeira prescrição de AINE não seletivo.	Menor risco de IAM em pacientes em uso de inibidores seletivos de COX-2.	Davies et al. ³⁴
AINE não seletivo e Inibidores seletivos de COX-2 (6 meses)	n = 8067 pacientes Idade ≥ 55 anos (63 ± 6)	Ensaio clínico randomizado aberto, desfecho cego (PROBE)	—	Celecoxibe: 2 IAM, 3 AVC, 3 óbitos, 2 angina instável, 4 revascularização coronariana, 2 AIT e 1 evento trombótico venoso e arterial periférico. AINE não seletivos: 3 IAM, 3 AVC, 1 angina instável, 2 AIT, 3 eventos trombóticos venoso e arterial periférico e 1 IC	RA cardiovasculares apresentaram incidência semelhante nos dois grupos	Cryer et al. ³⁵
AINE não seletivo e Inibidores seletivos de COX-2 (Aré 30 dias ou de 31-365 dias)	n = 80080 pacientes 69,6% > 65 anos (69,4 ± 13,3) s	Estudo de casos e controles	Uso de glicocorticoides, estatinas e betabloqueadores.	Inibidores seletivos de COX-2: o risco de FA de início recente foi similar ao controle. Pacientes com DRC ou doença pulmonar: Inibidores seletivos de COX-2 ↑ risco de FA. AINE não seletivos ↑ risco de FA comparado com inibidores seletivos de COX-2. Pacientes com IC: AINE não seletivos ↑ risco de FA.	AINE não seletivos: ↑ risco de desenvolver FA em 65% comparado com controle. Inibidores seletivos de COX-2: não foi associado a FA em pacientes sem DRC ou doença pulmonar.	Chao et al. ⁴²
Diclofenaco e Etoricoxibe (4 meses)	n = 8067 pacientes Idade ≥ 55 anos (63 ± 6)	Ensaio clínico randomizado duplo cego	—	A alteração da pressão arterial sistólica e diastólica foi maior no grupo Etoricoxibe em comparação ao Diclofenaco.	Descontinuações devido a elevação da pressão arterial: Etoricoxibe > Diclofenaco	Krum et al. ⁴⁴
Celecoxibe (6 meses)	n = 44 pacientes Idade > 65 anos (74,5 ± 5,5)	Estudo de coorte prospectivo	História de doenças cardiovasculares.	Sem alteração de pressão arterial.	Celecoxibe não alterou pressão arterial no grupo estudado.	Benson et al. ⁴⁵

AIT: acidente isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DRC: doença renal crônica; FA: fibrilação atrial; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; NI: Não informado.

Tabela 3. Estudos com relatos de reações adversas renais associadas ao uso de AINE em idosos. Elaborado pelos autores.

AINE avaliado (Exposição)	População estudada (Média ± Desvio)	Delineamento	Fatores de confusão	Desfecho em segurança / Resultados	Conclusão	Referência
Diclofenaco e Etoricoxibe (19,4 a 20,8 meses)	n = 23496 pacientes Idade ≥ 50 anos (61,4 ± 8,1 a 64,5 ± 8,8)	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Risco cardiovascular, uso de glicocorticoides e anticoagulantes.	Descontinuação do tratamento devido a alterações clínicas ou laboratoriais relacionadas à IRA: infrequente e similar nos grupos Diclofenaco e Etoricoxibe.	—	Combe et al. ³²
Celecoxibe (6 meses)	n = 44 pacientes Idade > 65 anos (74,5 ± 5,5)	Estudo de coorte prospectivo	História de doenças cardiovasculares.	Entre os 7 pacientes que possuíam pior função renal no início do estudo foram verificados 9 episódios de IRA. IRA: 1 caso a cada 21,3 meses de tratamento. Resultados estatisticamente significativos: ↓ níveis séricos de bicarbonato, ↑ potássio e ligeiro ↑ cloreto. 8 episódios de hipercalcemia em 4 pacientes, sendo 4 episódios em 1 paciente. A hipercalcemia foi acompanhada por IRA, obstrução urinária ou crise hiperglicêmica.	Nenhum dos casos exigiu terapia de substituição renal ou transferência para unidade de terapia intensiva. Esses pacientes apresentaram hipoperfusão secundária a outras causas como fator precipitante de IRA. Essas alterações nos eletrólitos foram leves e parecem não estar relacionadas apenas ao celecoxibe.	Benson et al. ⁴⁵

bloqueadores dos receptores de angiotensina II, diuréticos, antagonistas beta-adrenérgicos. A hipercalemia está relacionada a diversos mecanismos, incluindo aumento da reabsorção de potássio, como resultado da redução da disponibilidade de sódio nas regiões tubulares distais e supressão da secreção de renina induzida por PG.⁵⁰ Essa RA pode afetar mesmo pacientes sem lesão renal pré-existente. Tais fatos reiteram a importância do monitoramento laboratorial de idosos em uso de AINE.^{24,48,51,52}

OUTRAS REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos selecionados, também foram identificadas ocorrência de náuseas no início do tratamento^{53,54} e elevada perda de sangue no pós-operatório de artroplastia de joelho⁵³ (Tabela 4). Entretanto, o uso de AINE parece não apresentar associação clinicamente significativa com hemorragia na maioria dos tipos de cirurgias.⁵⁵ Houve, também, redução da hemoglobina que foi semelhante⁵⁶ ou superior³³ no grupo tratado com diclofenaco em comparação ao tratado com celecoxibe. Da mesma forma, em análise de um estudo com duração de seis meses,⁵⁷ foi identificada redução maior que 2 g/dL na concentração de hemoglobina com maior frequência nos pacientes em tratamento com diclofenaco quem relação àqueles em tratamento com celecoxibe. Acredita-se que essas alterações sejam devido a sangramento gastrointestinal, porém não é possível comprovar essa hipótese nessa população.⁵⁷

Nos idosos, a redução nos níveis de hemoglobina está associada com numerosas consequências para a saúde. Dentre essas consequências, pode-se citar a anemia a qual resulta, por exemplo, na redução da função executiva e no aumento de fragilidade.^{33,58}

AINE COMO MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPRIADOS PARA IDOSOS

Os critérios de Beers¹² e as ferramentas de triagem STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) e START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment)^{59,60} possuem como objetivo melhorar a qualidade da terapêutica instituída para os idosos, bem como simplificar o processo de revisão da medicação.

Os critérios de Beers incluem os AINE como medicamentos potencialmente inapropriados para todos os idosos, com ênfase nos idosos com insuficiência cardíaca, história de úlcera gástrica ou duodenal e doença renal crônica estágio IV e V, devido ao aumento do risco das RA e exacerbação dessas comorbidades.¹² O risco de hemorragia gastrointestinal e úlcera péptica é aumentado em idosos com idade superior a 75 ou em uso de corticosteróides, anticoagulantes ou antiplaquetários.¹² Ainda, úlceras gastrointestinais superiores, hemorragia grave, ou perfuração são RA gastrointestinais associadas a AINE.¹² No sistema cardiovascular, o uso concomitante de AINE e espirolactona aumenta significativamente o risco de hipercalemia em idosos com insuficiência cardíaca.¹²

Por sua vez, as ferramentas STOPP START classificam como potencialmente perigosa a prescrição de AINE para idosos com história de úlcera ou sangramento gastrointestinal, não recebendo inibidor de bomba de prótons

ou bloqueadores H2, com a pressão arterial 160/100 mmHg ou superior, com insuficiência cardíaca, com tempo de filtração glomerular (TFG) menor que 50 mL/min, em uso concomitante de varfarina.^{59,60} O uso por mais de três meses para a dor da osteoartrite leve ou para a gota também são prescrições potencialmente perigosas.^{59,60} Classifica, ainda, como especialmente arriscada, a combinação de AINE com inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina 2 e diuréticos.^{59,60}

Diante dos resultados obtidos nesta revisão, verificou-se que as RA identificadas vão ao encontro dos Critérios de Beers¹² e das ferramentas de triagem STOPP START^{59,60}: doença diverticular do intestino grosso com perfuração;³⁶ RA cardiovasculares,^{25,42} inclusive insuficiência cardíaca²⁵ e aumento da pressão arterial;⁴⁴ ocorrência de IRA⁴⁵ e sangramento.⁵³ Também foram identificadas RA não explicitadas nos Critérios de Beers¹² ou nas ferramentas de triagem STOPP START.^{59,60} Entre essas RA vale ressaltar alterações laboratoriais das enzimas hepáticas,³² alterações nos eletrólitos,⁴⁵ e redução na hemoglobina.^{33,56}

CONCLUSÃO

No que diz respeito ao delineamento metodológico e à qualidade dos artigos analisados, a maioria (sete) foram ensaios clínicos randomizados, sendo cinco deles com alto nível de evidência. Também foram analisados dois estudos de casos e controles, um desenho experimental útil para a investigação de eventos raros, e dois coortes prospectivos. Portanto, considera-se que os estudos analisados apresentam importantes evidências para aplicação clínica em relação às reações adversas a AINE em idosos.

Entre as limitações dessa revisão verifica-se a identificação de poucos estudos que apresentassem as RA estratificadas por faixa etária, levando à exclusão de inúmeros estudos e seleção de uma pequena amostra. Ainda assim, foi possível apresentar o panorama geral das RA induzidas por AINE. Os mecanismos de toxicidade desses fármacos são claros. Entretanto, ainda não se dispõe de guias de prática clínica que contribuam para o uso seguro dos AINE em idosos.¹⁵

Alguns estudos incluídos nesta revisão divergem em relação ao aumento do risco de RA associado ao uso de AINE não seletivos ou seletivos. Entretanto, as diferenças observadas entre os grupos de pacientes podem ou não ser relevantes do ponto de vista clínico, dependendo das características da população avaliada. Sendo assim, não é possível determinar a superioridade de segurança de um desses grupos para o uso em pacientes idosos.

Sabe-se que, em geral, as RA às quais os idosos estão expostos tendem a ser mais graves do que em indivíduos mais jovens. Devido às características farmacocinéticas, aumento das comorbidades e uso associado com outros medicamentos, os idosos são caracterizados como grupo com maior risco de desenvolverem RA aos AINE.^{61,62} Por essa razão, a prescrição de AINE a esses pacientes deve ser precedida de avaliação criteriosa a fim de identificar fatores de risco que predisponham à RA induzidas por esses fármacos, inclusive a presença de doenças de base que afetam o sistema cardiovascular as quais são muito prevalentes nessa faixa etária.³⁸

Tabela 4. Estudos com relatos de outras reações adversas associadas ao uso de AINE em idosos. Elaborado pelos autores.

AINE avaliado (Exposição)	População estudada (Média ± Desvio)	Delineamento	Fatores de confusão	Desfecho em segurança / Resultados	Conclusão	Referência
Celecoxibe e Diclofenaco (52 semanas)	n = 925 pacientes Idade ≥ 60 anos (71 ± 7)	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Uso de ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário.	↓ hemoglobina ≥ 10% Celecoxibe (5,5%) Diclofenaco (10,3%). Celecoxibe: artralgia (7,6%), cefaléia (5,9%), infecção do trato respiratório superior (7%), cistite (5,9%). Diclofenaco: artralgia (7,6%), cefaléia (3,9%), infecção do trato respiratório superior (7,6%), cistite (4,8%).	RA graves ou morte Celecoxibe: 14%; Diclofenaco: 15%. Dentre as 187 RA graves, 16 (35,3%) foram considerados relacionados ao tratamento em estudo. Celecoxibe: 3 RA graves; Diclofenaco: 13 RA graves.	Dahlberg et al. ³³
Diclofenaco, Ibuprofeno e Celecoxibe (2 semanas)	n = 90 pacientes Idade ≥ 50 anos (mulheres 67,2 ± 5,1; homens 66,31 ± 4,8)	Ensaio clínico randomizado aberto	—	Elevada perda de sangue no pós-operatório: Ibuprofeno: 2; Diclofenaco: 3. Náuseas: Ibuprofeno: 2.	O estudo conclui que não foram identificados RA graves no tratamento de curto período.	Gallèlli et al. ⁵³
Ibuprofeno (7 dias)	40 pacientes Idade ≥ 50 anos (mulheres 67,75 ± 5,5; homens 70,95 ± 4,5)	Ensaio clínico randomizado aberto	—	Náuseas: 3; Ausência de RA graves ou descontinuação precoce do tratamento.	AINE não seletivos podem induzir diversas RA que são aumentadas em idosos.	Gallèlli et al. ⁵⁴
Celecoxibe e Diclofenaco (6 meses)	n = 3774 pacientes Idade ≥ 45 anos (67,2 ± 7,5)	Ensaio clínico randomizado duplo cego	História de anemia, uso de álcool, H pylori, uso de antiulcerosos,	↓ ≥ 10% na hemoglobina e/ou ≥ 10% no hematócrito: 64.	Fatores de risco significativos (p < 0,20): níveis de PCR > 1 mg / dL; H. pylori positivo ao exame; aumento da idade; história de gastrite e história de intolerância gastrointestinal.	Lanas et al. ⁵⁶

PCR: Proteína C reativa; H pylori: Helicobacter pylori

REFERÊNCIAS

1. Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons, results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging*. 2009; 26(6):493-503.
2. Silva ACH, Sibillo LAP, Levites MR, Oliveira MA. Medicamentos usados por idosos e critério de Beers e colaboradores. *Diagn. Tratamento*. 2014;19(3):105-109.
3. Silva AL. Estudo de utilização de medicamentos por idosos brasileiros [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
4. Cruz HL, Mota FKC, Andrade R, Bodevan AEC, Araújo LU, Santos DF. Caracterização do uso de medicamentos entre idosos cadastrados em uma unidade de Atenção Primária à Saúde de Diamantina, Minas Gerais, Brasil, 2011. *Infarma Ciências Farmacêuticas*. 2014; 26(3):157-165.
5. Fochat RC, Horsth RBO, Sette MS, Raposo NRB, Chicourel EL. Perfil de utilização de medicamentos por idosos frágeis institucionalizados na Zona da Mata Mineira, Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica*. 2012; 33(3):447-454.
6. Dal Pizzol TS, Pons ES, Hugo FN, Bozzetti MC, Sousa MLR, Hilgert JB. Uso de medicamentos entre idosos residentes em áreas urbanas e rurais de município no Sul do Brasil: um estudo de base populacional. *Cad Saude Pública*. 2012; 28(1):104-114.
7. Carvalho MF, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML, et al. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo - Estudo SABE. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(4):817-827.
8. Loyola Filho AI, Uchoa E, Lima-Costa MF. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2006 Dez; 22(12):2657-2667.
9. Flores LM, Mengue SS. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2005; 30(6):924-929.
10. Coelho Filho JM, Marcopito LF, Castelo A. Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2004; 38(4):557-564.
11. Lonsdale DO, Baker EH. Understanding and managing medication in elderly people. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2013; 27: 767-788.
12. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(11):2227-2246.
13. Cuentro VS, Andrade MA, Gerlack LF, Bós AJG, Silva MVS, Oliveira AF. Prescrições medicamentosas de pacientes atendidos no ambulatório de geriatria de um hospital universitário: estudo transversal descritivo. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2014; 19(8):3355-3364.
14. Monteiro SCM, Azevedo LS, Belfort IKP. Automedicação em idosos de um Programa Saúde da Família, Brasil. *Infarma Ciências Farmacêuticas*. 2014; 26(2):90-95.
15. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70:1159-1172.
16. Cassoni TCJ, Corona LP, Romano-Lieber NS, Secoli SR, Duarte YAO, Lebrão ML. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do Município de São Paulo, Brasil: Estudo SABE. *Cad. Saúde Pública*. 2014; 30(8):1708-1720.
17. Matanović SM, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to the elderly: comparison of new protocol to Beers criteria with relation to hospitalizations for ADRs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70:483-490.
18. Baldoni AO, Ayres LR, Martinez EZ, Dewulf NLS, Santos V, Pereira LRL. Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012. *Int J Clin Pharm*. 2014; 36:316-324.
19. Markenson J. A panel discussion on the safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1988 Feb; XVII(3):2.
20. Day RO, Graham GG, Williams KM, Champion GD, Jager J. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmac Ther*. 1987; 33:383-433.
21. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*. 2003, 38:843-853.
22. O'neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Dec; 10(6):331-342.
23. Meara AS, Simon, LS. Advice from professional societies: appropriate use of NSAIDs. *Wiley Periodicals, Inc. Pain Medicine*. 2013; 14:S3-S10.
24. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012; 11:52-64.
25. Rainsford KD. Novel non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1988; 2:2.
26. Micromedex Healthcare Series (2014) Thomson Micromedex, Greenwood Village, CO. Accessed Oct. 30, 2014 (<http://www.thomsonhc.com>).
27. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiological Reviews*. 1999; 79:4.
28. Campbell WB. Lipid-derived autacoids: Eicosanoids and platelet activating factor. In: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. McGraw-Hill, 12th ed, NY, USA, 927-958; 2011.
29. Khatchadourian ZD, Moreno-Hay I, Leeuw R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives: how do they relate? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014; 117:697-703.

30. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382:769–779.
31. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32:1240–1248.
32. Combe B, Swergold G, Mclay J, Mccarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr; 48(4):425–432.
33. Dahlberg LE, Holme I, Høye K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2009; 38(2):133–143.
34. Davies NM, Smith GD, Windmeijer F, Martin RM. COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal tract complications and myocardial infarction: an instrumental variable analysis. *Epidemiology*. 2013; 24(3):352–362.
35. Cryer B, Li C, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Berger MF. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(3):392–400.
36. Humes DJ, Fleming KM, Spiller RC, West J. Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: a population-based case-control study. *Gut*. 2011; 60(2):219–224.
37. Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, Nakajima T, Koike J, Igarashi M, et al. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2014; 49:992–1000.
38. Lanás A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquívias G, Pérez-Aísa Á, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37(3):107–127.
39. Doman K, Hirano N, Otsuka T, Fujitsuka Y, Takeuchi M, Kikuchi Y, et al. Clinical evaluation of hemorrhagic gastroduodenal ulcer in the elderly: Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for hemorrhage? *Digestive Endoscopy*. 2012; 24:319–324.
40. Ong HT, Ong LM, Tan TE, Chean KY. Cardiovascular effects of common analgesics. *Med J Malaysia*. 2013 Apr; 68:2.
41. Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A, Franco OH, Stricker BH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open*. 2014;4:e004059.
42. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, et al. The association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation: a nationwide case-control study. *Int J Cardiol*. 2013 Sep; 20;168(1):312–316.
43. Back M, Yin L, Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J*. 2012; 33:1928–1933
44. Krum H, Swergold G, Curtis SP, Kaur A, Wang H, Smugar SS, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):886–893.
45. Benson P, Yudd M, Sims D, Chang V, Srinivas S, Kasimis B. Renal effects of high-dose celecoxib in elderly men with stage D2 prostate carcinoma. *Clin Nephrol*. 2012 Nov; 78(5):376–381.
46. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLOS Medicine*. 2011; 8(9):e1001098.
47. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLOS Medicine*. 2013; 10(2).
48. Kim S, Joo KW. Electrolyte and acid-base disturbances associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Electrolyte & Blood Pressure*. 2007; 5:116–125.
49. Pan Y, Zhang L, Wang F, Li X, Wang H. Status of non-steroidal anti-inflammatory drugs use and its association with chronic kidney disease: A cross-sectional survey in China. *Nephrology*. 2014; 19:655–660.
50. Hilal-Dandan R. Renin and angiotensin. In: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. McGraw-Hill, 12th ed, NY, USA, 721–744; 2011.
51. Rogulj D, Hauptfeld M, Iskra MS, Zorko VK, Strašek M. Extreme hyperkalaemia caused by concomitant use of a nsaid and an ace inhibitor in an elderly patient. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2010; 61:241–245.
52. Fournier J-P, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Pouttrain J-C, montastruc j-l. Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study. *PLoS ONE*. 2012; 7(3):e34187.
53. Gallelli L, Galasso O, Falcone D, Southworth S, Greco M, Ventura V, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on clinical outcomes, synovial fluid cytokine concentration and signal transduction pathways in knee osteoarthritis. A randomized open label trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21(9):1400–8.
54. Gallelli L, Galasso O, Urzino A, Saccà S, Falcone D, Palleria C, et al. Characteristics and clinical implications of the pharmacokinetic profile of ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Clin Drug Investig*. 2012; 32(12):827–33.
55. Schafer AI. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. *Am J Med*. 1999 May; 106:5B.
56. Lanás A, Goldstein JL, Chan FK, Wilcox CM, Peura DA, Li C, et al. Risk factors associated with a decrease ≥ 2 g/dL in haemoglobin and/or $\geq 10\%$ haematocrit in osteoarthritis patients taking celecoxib or a nonselective NSAID plus a PPI in a large randomised controlled trial (CONDOR). *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep; 36(5):485–92.

57. Goldstein JL, Chan FKL, Lanas A, Wilcox CM, Peura D, Sands GH, et al. Haemoglobin decreases in NSAID users over time: an analysis of two large outcome trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34:808–816.
58. Andro M, Squire P, Le Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2013; 20:1234–1240.
59. PL Detail-Document #270906, STARTing and STOPPING Medications in the Elderly. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. September 2011.
60. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing.* 2015; 44: 213-218.
61. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Experimental Gerontology.* 2004; 39:1731–1738.
62. Tangiisuran B, Gozzoli MP, Davies JG, Rajkumar C. Adverse drug reactions in older people. *Rev Clin Gerontol.* 2010; 20:246–259.