Capítulo 31

Uso Racional de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais na Prática Clínica: Eficácia, Segurança e Tomada de Decisão

Rational Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Clinical Practice: Efficacy, Safety, and Decision-Making

Eduardo Machado Dechandt

Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: 0009-0008-6253-8902.

Fabiana Postiglione Mansani

Doutora em Ciências Bioquímicas. Docente no curso de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: 0000-0002-2156-1953.

Adriana Yuriko Koga

Doutora em Ciências Farmacêuticas. Docente no curso de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: 0000-0002-9690-4287.

Eduarda Marçal Alves Pinto

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: 0009-0003-7731-8113.

Marcos Afonso Lima Grando

Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: 0009-0000-2706-0896.

Victor Lisboa Ribas

Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: 0009-0004-2897-2407.

Juliana Henning Stremel

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: 0009-0001-7482-1173.

Rafael Michalski da Silva

Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: 0009-0002-6571-5675.

Nicolas Gurski Florenzano

Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: 0009-0008-3527-274X.

Ellen Victoria Pereira

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: 0009-0009-1011-8786.

Resumo: Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente utilizados para analgesia e controle de processos inflamatórios, mas sua prescrição exige equilíbrio entre benefícios e riscos gastrointestinais, cardiovasculares e renais. Este capítulo apresenta uma revisão narrativa estruturada que integra tratados de referência em farmacologia e farmacoterapia, diretrizes, revisões sistemáticas, metanálises e estudos comparativos relevantes, com foco na tomada de decisão clínica. São discutidos fundamentos

DOI: 10.47573/aya.5379.3.22.31

farmacológicos, principais indicações, escolha do fármaco conforme o objetivo terapêutico e a duração do tratamento, fatores de risco, interações medicamentosas e populações especiais. Destacam-se a necessidade de evitar o uso concomitante de diferentes AINEs sistêmicos, reconhecer os riscos associados à combinação entre IECA ou BRA, diurético e AINE, individualizar a indicação de gastroproteção e considerar formulações tópicas em condições musculoesqueléticas localizadas. As evidências disponíveis não sustentam a existência de um AINE universalmente mais seguro, pois o perfil de risco varia conforme a molécula, a dose, a duração do tratamento, as comorbidades e os medicamentos concomitantes. O princípio prático central é utilizar a menor dose eficaz pelo menor tempo necessário, com reavaliação da indicação, orientação do paciente e monitorização quando pertinente.

Palavras-chave: anti-inflamatórios não esteroidais; segurança do paciente; farmacologia clínica; prescrição.

Abstract: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used for analgesia and the control of inflammatory conditions, but their prescription requires balancing benefits against gastrointestinal, cardiovascular, and renal risks. This chapter presents a structured narrative review integrating major pharmacology and pharmacotherapy textbooks, clinical guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and relevant comparative studies, with a focus on clinical decision-making. Pharmacological principles, major indications, drug selection according to therapeutic goals and treatment duration, risk factors, drug interactions, and special populations are discussed. Key practical considerations include avoiding the concomitant use of different systemic NSAIDs, recognizing the risks associated with the combination of an ACE inhibitor or ARB, a diuretic, and an NSAID, individualizing the indication for gastroprotection, and considering topical formulations for localized musculoskeletal conditions. Available evidence does not support the existence of a universally safer NSAID, as the risk profile varies according to the specific drug, dose, treatment duration, comorbidities, and concomitant medications. The central practical principle is to use the lowest effective dose for the shortest necessary period, with reassessment of the indication, patient education, and monitoring when appropriate.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; patient safety; clinical pharmacology; prescribing.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente utilizados no tratamento da dor, da febre e de processos inflamatórios (Brunton; Knollmann, 2023; Kaufman *et al.,* 2018). O uso de formulações de venda livre pode ocorrer sem que o paciente reconheça que diferentes produtos pertencem à mesma classe, favorecendo o uso concomitante de mais de um AINE e a ultrapassagem do limite diário recomendado (Kaufman *et al.,* 2018). Embora amplamente utilizados, os AINEs podem causar eventos adversos gastrointestinais, cardiovasculares e renais clinicamente relevantes, cujo risco varia conforme o fármaco, a dose, a duração da exposição, as comorbidades e os medicamentos concomitantes (Brunton; Knollmann, 2023; Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration, 2013; Nissen *et al.,* 2016).

A prescrição racional deve partir da definição da indicação e do objetivo terapêutico antes da escolha do medicamento (Katzung; Trevor, 2017). Não existe um AINE universalmente mais apropriado para todos os pacientes, pois a escolha deve considerar eficácia, segurança e características individuais (Katzung; Trevor, 2017). Na prática, devem ser considerados a duração prevista do tratamento, os riscos gastrointestinais, cardiovasculares, renais e hemorrágicos e as possíveis interações medicamentosas (Katzung; Trevor, 2017; Brunton; Knollmann, 2023). A menor dose eficaz deve ser utilizada pelo menor período necessário para atingir o objetivo terapêutico (Brunton; Knollmann, 2023). Essa estratégia reduz a exposição ao medicamento, mas não torna tratamentos breves isentos de risco, uma vez que um aumento do risco de infarto agudo do miocárdio já foi observado nos primeiros dias de uso de AINEs (Bally *et al.,* 2017).

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa estruturada, de caráter prático e didático. A atualização bibliográfica foi realizada por busca direcionada no PubMed/MEDLINE e na Cochrane Library, complementada por documentos oficiais de sociedades científicas e órgãos regulatórios, com literatura consultada até setembro de 2026. Foram priorizadas diretrizes e consensos, revisões sistemáticas e metanálises, ensaios clínicos randomizados e grandes estudos comparativos de segurança. Conceitos farmacológicos estáveis foram fundamentados principalmente em tratados de referência (Bruton; Knollmann, 2023; Dipiro *et al.,* 2023; Rang *et al.,* 2016), reservando-se estudos primários, revisões sistemáticas e documentos regulatórios para comparações de eficácia e segurança e recomendações contemporâneas. Por se tratar de revisão narrativa, não foram empregados protocolo de revisão sistemática, fluxo PRISMA ou metanálise própria.

FUNDAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Os AINEs exercem seus principais efeitos farmacológicos por meio da inibição das ciclooxigenases (COX), reduzindo a formação de prostanoides derivados do ácido araquidônico (Katzung; Trevor, 2017; Brunton; Knollmann, 2023). A COX-1 é expressa constitutivamente em muitos tecidos e participa de funções homeostáticas, incluindo a citoproteção da mucosa gastrointestinal e a formação de tromboxano A_2 pelas plaquetas (Katzung; Trevor, 2017). A COX-2 é fortemente induzida por estímulos inflamatórios, mas também participa de funções fisiológicas no endotélio vascular e nos rins; portanto, a dicotomia “COX-1 fisiológica/COX-2 inflamatória” é didaticamente útil, porém incompleta (Katzung; Trevor, 2017; Brunton; Knollmann, 2023).

Os efeitos terapêuticos dos AINEs decorrem principalmente da redução da síntese de prostaglandinas: a ação anti-inflamatória relaciona-se à diminuição da vasodilatação e do edema, a analgesia à menor sensibilização de nociceptores a

mediadores inflamatórios, e a antipirese à redução da produção de prostaglandinas envolvidas na elevação do ponto de ajuste térmico hipotalâmico (Rang *et al.,* 2016; Brunton; Knollmann, 2023). A maioria dos AINEs inibe as COX de forma reversível, enquanto o ácido acetilsalicílico constitui uma exceção importante por promover inibição irreversível dessas enzimas (Brunton; Knollmann, 2023; Katzung; Trevor, 2017). A seletividade entre COX-1 e COX-2 é relativa, e o grau de inibição de cada isoforma varia conforme as propriedades intrínsecas do fármaco, sua cinética de inibição e sua farmacocinética (Rang *et al.,* 2016). Ibuprofeno e naproxeno pertencem ao grupo dos AINEs convencionais ou isoforma-não seletivos; o celecoxibe é um inibidor seletivo da COX-2; o meloxicam apresenta inibição preferencial da COX-2; e o diclofenaco, embora seja tradicionalmente classificado entre os AINEs convencionais, apresenta seletividade relativa por COX-2 maior que a de vários outros agentes dessa classe (Katzung; Trevor, 2017; Brunton; Knollmann, 2023).

Quadro 1 – Características dos principais AINEs clinicamente relevantes.

Fármaco	Seletividade COX	Meia-vida aproximada	Pontos clínicos
Ibuprofeno	Não seletivo	~2 h	Meia-vida curta, ampla utilização, riscos GI, renais e CV dependem de dose e contexto clínico.
Naproxeno	Não seletivo	~14 h	Meia-vida longa, perfil vascular pode diferir de outros AINEs em alguns estudos, mas não é CV “isento de risco”.
Diclofenaco	Não seletivo, com atividade relativa maior sobre COX-2	~1–2 h	Boa eficácia analgésica; a seletividade relativa por COX-2 não elimina risco GI, renal ou CV.
Meloxicam	Preferencial para COX-2	~20 h	Meia-vida longa e uso geralmente diário, riscos GI, CV e renais permanecem.
Celecoxibe	Seletivo para COX-2	~11 h	Pode reduzir determinados eventos GI em contextos selecionados, não elimina riscos CV ou renais.

Fonte: elaboração própria, com base em Katzung e Trevor (2017) e Brunton e Knollmann (2023).

INDICAÇÕES CLÍNICAS

A indicação dos AINEs deve considerar a condição clínica, o benefício esperado e o perfil de risco individual do paciente (Brunton; Knollmann, 2023). Na dor musculoesquelética aguda não lombar em adultos, AINEs tópicos são

recomendados como tratamento farmacológico de primeira linha, enquanto AINEs orais também podem ser utilizados como opção terapêutica (Qaseem *et al.,* 2020).

Na osteoartrite, a atualização de 2026 do American College of Rheumatology (ACR) recomenda fortemente AINEs tópicos para joelho e mão e AINEs orais para joelho, quadril e mão. Para joelho e mão, a via tópica é condicionalmente preferida à oral, em consonância com a priorização de intervenções com menor potencial de toxicidade (ACR, 2026).

Na espondiloartrite axial ativa, os AINEs permanecem opção farmacológica inicial para a maioria dos pacientes (ACR; SAA; SPARTAN, 2026; Ramiro *et al.,* 2023). Entretanto, em adultos com maior risco de desfechos desfavoráveis, como presença de sindesmófitos ou PCR elevada, a atualização ACR/SAA/SPARTAN de 2026 recomenda condicionalmente iniciar um b/tsDMARD em preferência ao AINE. Nos pacientes com doença ativa apesar da monoterapia com AINE, a combinação de dois AINEs é fortemente desaconselhada (ACR; SAA; SPARTAN, 2026).

Na crise aguda de gota, os AINEs constituem uma das opções de primeira linha, juntamente com colchicina e glicocorticoides, e a escolha deve considerar comorbidades e fatores como função renal, risco gastrointestinal, insuficiência cardíaca e uso de anticoagulantes ou antiagregantes (FitzGerald *et al.,* 2020; DiPiro *et al.,* 2023).

Na dismenorreia primária, os AINEs proporcionam maior alívio da dor do que placebo, embora a evidência para essa comparação seja de baixa qualidade (Marjoribanks *et al.,* 2015). Na cólica renal aguda em adultos, há evidência de baixa certeza de redução da dor em comparação ao placebo, permanecendo incerteza quanto aos potenciais danos (Afshar *et al.,* 2025). Em dor pós-operatória aguda, diversos AINEs orais administrados em dose única apresentam eficácia analgésica (Moore *et al.,* 2015). Na tendinopatia do manguito rotador, AINEs orais podem reduzir a dor em curto prazo, sem demonstração de melhora funcional ou evidência de modificação estrutural ou cicatrização tendínea (Boudreault *et al.,* 2014).

Quando um AINE provavelmente não é necessário

A presença de dor, isoladamente, não determina a necessidade de AINE sistêmico, pois a escolha deve partir do diagnóstico, do objetivo terapêutico e das características individuais do paciente (Katzung; Trevor, 2017). Em condições musculoesqueléticas localizadas, intervenções não farmacológicas ou AINEs tópicos podem reduzir a necessidade de exposição sistêmica, como ocorre na dor musculoesquelética aguda não lombar e em determinadas articulações acometidas por osteoartrite (Qaseem *et al.,* 2020; ACR, 2026). Persistência ou resposta insuficiente deve motivar reavaliação do diagnóstico e da estratégia terapêutica, em vez da simples manutenção ou escalada automática da farmacoterapia (Katzung; Trevor, 2017).

COMO ESCOLHER O AINE

A escolha do AINE deve considerar o objetivo terapêutico, a duração prevista, o risco individual e os medicamentos concomitantes, uma vez que o perfil de segurança varia conforme o fármaco e as características do paciente (Katzung; Trevor, 2017; DiPiro *et al.,* 2023; Brunton; Knollmann, 2023).

Qual é o objetivo terapêutico?

O objetivo pode envolver analgesia, controle de processo inflamatório ou tratamento sintomático de condição persistente e deve ser definido antes da escolha do medicamento (Katzung; Trevor, 2017; Brunton; Knollmann, 2023). Essa definição orienta a escolha da via, do esquema terapêutico e da necessidade de monitorização, além de permitir avaliar se uma estratégia com menor exposição sistêmica pode atingir o mesmo objetivo clínico (Katzung; Trevor, 2017; DiPiro *et al.,* 2023).

Qual será a duração prevista?

Não há período de uso universalmente isento de risco, e o risco de infarto do miocárdio pode aumentar já na primeira semana de exposição (Bally *et al.,* 2017). Eventos gastrointestinais e renais também podem ocorrer durante exposições breves em pacientes predispostos, como aqueles com história ulcerosa, hipovolemia, DRC, insuficiência cardíaca ou uso de diuréticos (Brunton; Knollmann, 2023; Joo *et al.,* 2020). A duração deve ser definida previamente e reavaliada quando houver necessidade de prolongar o tratamento (Katzung; Trevor, 2017; DiPiro *et al.,* 2023).

Qual é o perfil de risco do paciente?

A avaliação deve integrar história de úlcera ou sangramento, idade avançada e uso de medicamentos que aumentem o risco hemorrágico, além de doença cardiovascular, insuficiência cardíaca, pressão arterial, função renal e estado volêmico (Joo *et al.,* 2020; American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023; DiPiro *et al.,* 2023; Brunton; Knollmann, 2023; Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] CKD Work Group, 2024). A coexistência de múltiplos fatores de risco deve ser considerada na avaliação global da relação entre benefício e risco antes da prescrição (DiPiro *et al.,* 2023; Joo *et al.,* 2020).

Quais medicamentos concomitantes ele utiliza?

A farmacoterapia deve ser revisada quanto ao uso de anticoagulantes, antiagregantes, corticosteroides, IECA ou BRA, diuréticos, lítio, metotrexato e outros AINEs, pois essas associações podem modificar a segurança do tratamento (DiPiro *et al.,* 2023; Brunton; Knollmann, 2023; Lapi *et al.,* 2013). Medicamentos de venda livre também devem ser investigados, devido ao risco de uso simultâneo de diferentes AINEs ou de dose acima da recomendada (Kaufman *et al.,* 2018).

TOXICIDADE GASTROINTESTINAL

A toxicidade gastrointestinal associada aos AINEs pode variar de sintomas como dispepsia a erosões, úlceras e complicações graves, incluindo sangramento e perfuração (Brunton; Knollmann, 2023). A inibição da síntese de prostaglandinas citoprotetoras compromete mecanismos de defesa da mucosa gastrointestinal, enquanto efeitos locais sobre o epitélio e a inibição da função plaquetária também podem contribuir para a lesão e suas complicações (Brunton; Knollmann, 2023). Sintomas dispépticos não predizem de forma confiável a presença de lesões estruturais da mucosa gastrointestinal (Brunton; Knollmann, 2023). Entre os principais fatores associados a maior risco de úlcera ou complicações estão história prévia de úlcera ou sangramento, idade avançada, doses elevadas, exposição prolongada e uso concomitante de anticoagulantes, antiagregantes ou corticosteroides (DiPiro *et al.,* 2023; Joo *et al.,* 2020).

O risco de sangramento gastrointestinal não é uniforme entre os diferentes AINEs, e estimativas recentes demonstram variação relevante entre as moléculas avaliadas (Tawfik *et al.,* 2026). Inibidores da bomba de prótons provavelmente reduzem a ocorrência de novas úlceras em comparação ao placebo em pacientes que utilizam AINEs cronicamente (Garegnani *et al.,* 2025). A indicação de gastroproteção deve ser individualizada de acordo com o risco gastrointestinal, sendo especialmente relevante em pacientes de alto risco que necessitam de tratamento prolongado com AINEs (Joo *et al.,* 2020). Em pacientes com antecedente de sangramento ulceroso associado a AINE e necessidade de manutenção do tratamento anti-inflamatório, Chan *et al.* (2007) demonstraram menor recorrência de sangramento com celecoxibe associado a esomeprazol do que com celecoxibe isolado. O achado foi obtido em uma população de risco gastrointestinal muito elevado e deve ser interpretado nesse contexto (Chan *et al.,* 2007).

Quadro 2 – Estratificação prática do risco gastrointestinal e estratégias preventivas.

Perfil clínico	Exemplos de marcadores	Estratégia prática
Sem fatores relevantes	Sem úlcera/sangramento prévios e sem combinações de alto risco	Usar apenas se indicado, na menor exposição necessária; gastroproteção não é automática.
Risco aumentado	Idade avançada, dose alta/uso prolongado, corticosteroide ou outros fatores	Reavaliar necessidade; considerar AINE com perfil GI mais favorável e IBP quando o conjunto de fatores justificar gastroproteção.
Alto risco	Úlcera complicada/sangramento prévio ou múltiplos fatores importantes	Evitar AINE sistêmico se houver alternativa; se imprescindível, individualizar fármaco e associar proteção adequada.

Perfil clínico	Exemplos de marcadores	Estratégia prática
Anticoagulação/ antiagregação	Anticoagulante ou antiagregante, sobretudo com outros fatores GI	Evitar quando possível; se necessário, menor duração, gastroproteção conforme risco e orientação para sinais de sangramento.

Nota: Estratificação clínica prática, não um escore universal validado.

Fonte: elaboração própria, com base em Brunton e Knollmann (2023), DiPiro *et al.* (2023), Joo *et al.* (2020), Tawfik *et al.* (2026), Garegnani *et al.* (2025), Chan *et al.* (2007) e American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel (2023).

RISCO CARDIOVASCULAR

A toxicidade cardiovascular dos AINEs envolve mecanismos hemodinâmicos e trombóticos (Brunton; Knollmann, 2023). A inibição de prostaglandinas renais pode favorecer retenção de sódio e água, elevação da pressão arterial e agravamento da insuficiência cardíaca (Brunton; Knollmann, 2023). A inibição de COX-2 também reduz a formação de prostaciclina vascular sem bloquear de forma equivalente a produção de tromboxano A_2 pela COX-1 plaquetária, mecanismo que contribui para a preocupação com eventos aterotrombóticos (Brunton; Knollmann, 2023). O risco cardiovascular varia entre os diferentes AINEs e é influenciado pela dose e pela duração da exposição, enquanto o impacto absoluto tende a ser maior nos pacientes com risco cardiovascular basal mais elevado (Brunton; Knollmann, 2023; Schmidt *et al.,* 2016).

A metanálise do Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration demonstrou aumento de eventos vasculares maiores com coxibes e diclofenaco, enquanto o naproxeno não apresentou aumento estatisticamente significativo desse desfecho nas doses avaliadas (Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration, 2013). Esses resultados não devem ser interpretados como evidência de ausência completa de risco cardiovascular com determinado AINE, uma vez que diferentes desfechos apresentam perfis distintos e o risco de insuficiência cardíaca foi aproximadamente duplicado pelos regimes de AINE avaliados nessa metanálise (Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration, 2013).

No estudo PRECISION, celecoxibe em doses moderadas foi não inferior a naproxeno e ibuprofeno para o desfecho cardiovascular primário em pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide e risco cardiovascular aumentado (Nissen *et al.,* 2016). No PRECISION-ABPM, o ibuprofeno produziu maior elevação da pressão arterial sistólica ambulatorial em 24 horas do que o celecoxibe, enquanto o efeito observado com naproxeno foi numericamente intermediário (Ruschitzka *et al.,* 2017). Esses resultados devem ser interpretados dentro das doses, da duração de exposição e das características da população efetivamente estudadas (Nissen *et al.,* 2016; Ruschitzka *et al.,* 2017).

Em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou alto risco cardiovascular, o grupo de Farmacoterapia Cardiovascular da European Society of Cardiology recomenda, em geral, evitar AINEs não aspirínicos (Schmidt *et al.,* 2016). Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, a diretriz AHA/ACC/HFSA de 2022 estabelece que os AINEs podem agravar os sintomas e recomenda que sejam evitados ou retirados sempre que possível (Heidenreich *et al.,* 2022).

TOXICIDADE RENAL

As prostaglandinas renais, especialmente PGE_2 e PGI_2, tornam-se particularmente importantes para a manutenção da perfusão e da função renal em situações de ativação vasoconstritora, como hipovolemia, uso de diuréticos, insuficiência cardíaca, cirrose e DRC (Brunton; Knollmann, 2023). A inibição de sua síntese pelos AINEs pode reduzir o fluxo sanguíneo renal e favorecer lesão renal aguda, retenção de sódio e água, edema, elevação da pressão arterial e hipercalemia (Brunton; Knollmann, 2023). Em indivíduos saudáveis e euvolêmicos, os efeitos sobre a função renal tendem a ser menores, enquanto a suscetibilidade aumenta na presença de condições que tornam a perfusão renal mais dependente das prostaglandinas (Rang *et al.,* 2016; Brunton; Knollmann, 2023).

Em pessoas com DRC, a exposição a AINEs está associada a maior risco de lesão renal aguda, e o risco absoluto pode ser particularmente relevante devido ao maior risco basal dessa população (Zhang *et al.,* 2017). A diretriz internacional Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2024 recomenda que, em pacientes com DRC, medicamentos potencialmente nefrotóxicos sejam utilizados após avaliação individual dos benefícios e potenciais danos, com monitorização da função renal e dos eletrólitos quando indicada (KDIGO CKD Work Group, 2024). O documento inclui os AINEs entre os medicamentos com nefrotoxicidade documentada, desencoraja seu uso crônico indiscriminado sem supervisão e reconhece que o uso criterioso pode ser apropriado em situações selecionadas quando os benefícios esperados superam os riscos (KDIGO CKD Work Group, 2024).

Merece atenção especial a combinação de IECA ou BRA, diurético e AINE, frequentemente denominada triple whammy. O diurético pode reduzir o volume circulante, o IECA ou BRA promove vasodilatação da arteríola eferente e o AINE reduz a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras, favorecendo vasoconstrição da arteríola aferente. A combinação desses mecanismos pode comprometer a filtração glomerular e aumentar o risco de lesão renal aguda (Lapi *et al.,* 2013). Quando essa associação for necessária, devem ser considerados função renal, eletrólitos e estado volêmico, com atenção adicional a situações de desidratação ou perda de volume (KDIGO CKD Work Group, 2024; Brunton; Knollmann, 2023). O paciente também deve ser orientado a evitar o uso adicional de AINEs por conta própria, incluindo produtos de venda livre, e a procurar reavaliação diante de intercorrências que possam causar desidratação (KDIGO CKD Work Group, 2024).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações clinicamente relevantes dos AINEs envolvem principalmente hemostasia, mucosa gastrointestinal, hemodinâmica renal e eliminação de outros fármacos (Brunton; Knollmann, 2023). A associação com anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento, sobretudo gastrointestinal, e deve ser evitada quando houver alternativa adequada, especialmente com varfarina (Zheng *et al.,* 2023; Brunton; Knollmann, 2023). Os AINEs também podem atenuar o efeito anti-hipertensivo dos IECA, favorecer hipercalemia, reduzir a excreção renal de lítio e aumentar sua toxicidade (Brunton; Knollmann, 2023). Com metotrexato em baixa dose, alterações farmacocinéticas são descritas, mas a relevância clínica da interação não é consistentemente demonstrada, exigindo maior cautela diante de fatores adicionais de toxicidade (Hall *et al.,* 2017).

Quadro 3 – Interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Interação	Consequência potencial	Conduta/precaução
AINE + anticoagulante	Sangramento GI e outros sangramentos	Evitar quando possível; se imprescindível, individualizar, limitar exposição e orientar sinais de sangramento.
AINE + antiagregante	Maior risco hemorrágico/ GI; ibuprofeno e, possivelmente, naproxeno podem interferir com o efeito antiplaquetário da aspirina em determinadas condições.	Reavaliar necessidade e combinação; considerar gastroproteção conforme risco e evitar interferência com aspirina quando clinicamente relevante.
AINE + corticosteroide	Maior risco de complicações GI	Evitar associação desnecessária; valorizar história de úlcera e outros fatores.
AINE + IECA/ BRA	Possível atenuação anti-hipertensiva, hipercalemia e piora da função renal	Cautela, sobretudo com DRC, hipovolemia ou diurético; considerar creatinina, potássio e PA.
AINE + diurético	Maior risco renal, retenção hidrossalina e menor resposta diurética	Avaliar volume, função renal, PA e resposta clínica.
AINE + lítio	Redução da excreção renal do lítio e risco de toxicidade	Se associação necessária, monitorar litemia e clínica após início, retirada ou mudança de dose.

Interação	Consequência potencial	Conduta/precaução
AINE + metotrexato	Possível alteração da exposição/toxicidade; para metotrexato em baixa dose, a relevância clínica da interação não é consistentemente demonstrada.	Individualizar conforme dose, função renal e outros fatores de toxicidade; monitorar quando indicado.
AINE + outro AINE	Maior exposição e risco de eventos adversos, especialmente GI e renais; não há justificativa para duplicidade sistêmica de rotina.	Evitar uso concomitante de rotina e investigar duplicidade, inclusive de medicamentos de venda livre.

Fonte: elaboração própria, com base em Brunton e Knollmann (2023), DiPiro *et al.* (2023), Zheng *et al.* (2023), Lapi *et al.* (2013), Hall *et al.* (2017) e American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel (2023).

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Idosos

Em idosos, o uso de AINEs exige cautela pela maior suscetibilidade a eventos adversos e pela frequência de comorbidades e polifarmácia (Brunton; Knollmann, 2023; American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023). Alterações relacionadas ao envelhecimento podem modificar a depuração e a exposição a alguns fármacos, enquanto história de sangramento, disfunção renal e uso concomitante de anticoagulantes, antiagregantes ou corticosteroides aumentam o risco associado ao tratamento (Brunton; Knollmann, 2023; American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023). O uso crônico de AINEs orais não seletivos deve ser evitado quando houver alternativas adequadas, e a decisão deve considerar função renal, comorbidades, medicamentos concomitantes e duração prevista do tratamento (American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023; Brunton; Knollmann, 2023).

Pacientes com Doença Renal Crônica

Na DRC, a indicação de AINE deve ser individualizada, considerando função renal, eletrólitos, estado volêmico, medicamentos concomitantes e a relação entre benefício terapêutico e potencial nefrotoxicidade (KDIGO CKD Work Group, 2024; Brunton; Knollmann, 2023).

Pacientes com Doença Cardiovascular

Em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou alto risco cardiovascular, AINEs sistêmicos devem ser evitados quando houver alternativa adequada (Schmidt *et al.,* 2016). Quando necessários, recomenda-se a menor dose eficaz pelo menor período possível, com atenção à pressão arterial e à retenção hídrica (Schmidt *et al.,* 2016). Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, esses fármacos podem agravar os sintomas e devem ser evitados ou retirados sempre que possível (Heidenreich *et al.,* 2022).

Pacientes Anticoagulados

A associação entre AINEs e anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento, especialmente gastrointestinal, e deve ser evitada quando houver alternativa adequada (Zheng *et al.,* 2023). Se o uso for necessário, devem ser considerados a duração do tratamento, a história de úlcera ou sangramento e os demais fatores de risco gastrointestinal, com gastroproteção quando indicada (Zheng *et al.,* 2023; Joo *et al.,* 2020). O paciente deve ser orientado a evitar AINEs adicionais por automedicação, inclusive medicamentos de venda livre (Kaufman *et al.,* 2018).

Antecedente de Úlcera ou Sangramento Gastrointestinal

História de úlcera, especialmente quando complicada por sangramento, identifica pacientes de maior risco durante o uso de AINEs (Joo *et al.,* 2020). Em pacientes com sangramento ulceroso prévio relacionado a AINEs que necessitem manter o tratamento anti-inflamatório, podem ser necessárias estratégias mais intensivas de gastroproteção (Chan *et al.,* 2007). Em população de risco gastrointestinal muito elevado, celecoxibe associado a esomeprazol reduziu a recorrência de sangramento em comparação ao celecoxibe isolado (Chan *et al.,* 2007). A redução do risco gastrointestinal não elimina os potenciais efeitos cardiovasculares e renais da classe (Brunton; Knollmann, 2023).

Gestação

A FDA recomenda evitar AINEs a partir de 20 semanas de gestação, salvo quando considerados necessários, devido ao risco de disfunção renal fetal e oligodrâmnio (United States, 2020). Entre 20 e 30 semanas, deve-se utilizar a menor dose eficaz pelo menor período possível. Se o tratamento ultrapassar 48 horas, deve-se considerar a monitorização ultrassonográfica do líquido amniótico e interromper o AINE caso seja identificado oligodrâmnio (United States, 2020). A partir de 30 semanas, os AINEs também devem ser evitados pelo risco de fechamento prematuro do ducto arterial fetal (United States, 2020). Essas recomendações não se aplicam à aspirina em baixa dose de 81 mg quando prescrita para indicações específicas da gestação sob orientação profissional (United States, 2020).

Crianças

Em crianças, o ibuprofeno pode ser utilizado para analgesia e, quando a febre estiver associada a desconforto, como antitérmico, com dose e intervalo adequados à idade e ao peso (Sullivan; Farrar, 2011). Em crianças previamente saudáveis, as evidências disponíveis não indicam diferença substancial de segurança em relação ao paracetamol quando ambos são utilizados adequadamente por curto período (Sullivan; Farrar, 2011). Deve-se ter especial cautela diante de desidratação, doença renal ou cardiovascular preexistente e uso de outros fármacos potencialmente nefrotóxicos, situações em que a redução da perfusão renal pode favorecer lesão renal aguda (Sullivan; Farrar, 2011; Misurac *et al.,* 2023). A dose deve ser baseada no peso corporal, com orientação quanto à concentração da formulação, ao intervalo entre as doses e ao dispositivo de medida (Sullivan; Farrar, 2011). Em menores de seis meses, os dados para uso de ibuprofeno como analgésico ou antitérmico são mais limitados, recomendando-se maior cautela e avaliação individualizada (Sullivan; Farrar, 2011). O ibuprofeno também deve ser evitado na varicela quando houver alternativa apropriada, diante da associação descrita com complicações infecciosas graves de pele e tecidos moles, embora a relação causal não esteja definitivamente estabelecida (Quaglietta; Martinelli; Staiano, 2021).

AINES TÓPICOS VERSUS SISTÊMICOS

A via tópica permite tratar condições musculoesqueléticas localizadas com menor exposição sistêmica do que a administração oral, embora a absorção sistêmica não seja inexistente (Derry *et al.,* 2016; DiPiro *et al.,* 2023). AINEs tópicos são recomendados em situações como dor musculoesquelética aguda não lombar e osteoartrite de joelho e mão, e evidências de osteoartrite crônica demonstram benefício analgésico, especialmente com diclofenaco e cetoprofeno, predominantemente em estudos de joelho (Qaseem *et al.,* 2020; ACR, 2026; Derry *et al.,* 2016).

Reações no local de aplicação, como irritação cutânea, prurido e erupção, estão entre os eventos adversos mais característicos, e a menor exposição sistêmica não torna essas formulações isentas dos riscos associados à classe (DiPiro *et al.,* 2023; Derry *et al.,* 2016). A aplicabilidade também depende do local anatômico. Na osteoartrite do quadril, a profundidade da articulação limita a expectativa de benefício com a via tópica, e as recomendações do ACR permanecem direcionadas ao joelho e à mão, sem extensão ao quadril (Kolasinski *et al.,* 2020; ACR, 2026).

ERROS FREQUENTES NA PRESCRIÇÃO

A prescrição segura de AINEs exige indicação definida, uso da menor dose e duração necessárias, avaliação dos fatores individuais de risco e planejamento da reavaliação terapêutica (Katzung; Trevor, 2017; Brunton; Knollmann, 2023; DiPiro

et al., 2023). Devem ser evitados o uso concomitante de múltiplos AINEs, doses excessivas, manutenção do tratamento sem reavaliação e falhas na investigação de automedicação, função renal ou antecedente de sangramento (Brunton; Knollmann, 2023; DiPiro *et al.,* 2023; Kaufman *et al.,* 2018). A seletividade por COX-2 não elimina os riscos gastrointestinais, cardiovasculares ou renais da classe (Brunton; Knollmann, 2023). A gastroproteção com IBP deve ser individualizada e reavaliada periodicamente, considerando-se a desprescrição quando não houver indicação vigente (Garegnani *et al.,* 2025; Targownik; Fisher; Saini, 2022).

Box 1 – Erros a evitar na prescrição de AINEs.

1. Associar dois AINEs sistêmicos.	6. Não investigar história de úlcera/sangramento.
2. Manter AINE indefinidamente sem reavaliar.	7. Considerar COX-2 seletivo isento de risco.
3. Ignorar função renal/estado volêmico.	8. Prescrever ou manter gastroproteção sem avaliar se há indicação vigente.
4. Não investigar anticoagulantes/antiagregantes.	9. Não perguntar sobre automedicação.
5. Utilizar doses maiores que o necessário.	10. Não orientar sinais de alerta e reavaliação.

Fonte: elaboração própria, com base nas evidências sintetizadas no capítulo.

ALGORITMO PARA PRESCRIÇÃO RACIONAL

A decisão deve começar pela indicação clínica, e não pela escolha da molécula. Em seguida, devem ser avaliados o objetivo terapêutico, a duração prevista, a possibilidade de uma alternativa de menor risco, os riscos gastrointestinais, cardiovasculares e renais e as potenciais interações medicamentosas. A escolha final deve incluir um plano de gastroproteção ou monitorização quando indicado, além de uma estratégia explícita de reavaliação, reconhecendo que determinados perfis de alto risco podem tornar preferível evitar o uso de AINE sistêmico.

Figura 1 – Algoritmo clínico para prescrição racional de AINEs.

Existe indicação clínica clara para AINE?

↓

Existe alternativa eficaz com menor risco ou AINE tópico adequado?

↓

Definir objetivo terapêutico e duração prevista

↓

Avaliar risco GI | risco CV | função/risco renal | risco hemorrágico

↓

Revisar anticoagulantes, antiagregantes, corticoides, IECA/BRA, diuréticos, lítio, metotrexato e outros AINEs

↓

Benefício esperado supera o risco? → Se não: escolher alternativa

↓

Se sim: selecionar agente/via conforme perfil individual

↓

Menor dose eficaz + menor duração necessária

↓

Gastroproteção e/ou monitorização quando indicadas

↓

Orientar automedicação, sinais de alerta e data de reavaliação

Fonte: elaboração própria, com base em DiPiro *et al.* (2023), Qaseem *et al.* (2020), ACR (2026), Joo *et al.* (2020), Nissen *et al.* (2016), Schmidt *et al.* (2016) e KDIGO CKD Work Group (2024).

CHECKLIST ANTES DA PRESCRIÇÃO

Um checklist breve funciona como barreira contra omissões, especialmente na urgência e em pacientes com polifarmácia. Deve identificar indicação, riscos, interações, duração e plano de acompanhamento.

□ Existe indicação clara?	□ História de úlcera ou sangramento GI?
□ Doença cardiovascular/hipertensão/insuficiência cardíaca?	□ Doença renal ou risco de desidratação?
□ Gestação, quando aplicável?	□ Uso de anticoagulante ou antiagregante?
□ Uso de corticosteroide?	□ Uso de IECA/BRA e/ou diurético?
□ Uso de lítio ou metotrexato?	□ Uso concomitante de outro AINE, inclusive OTC?
□ Há indicação de gastroproteção?	□ Qual é a menor duração necessária?
□ Há necessidade de creatinina, potássio ou PA de controle?	□ O paciente recebeu orientação sobre sinais de alerta?
□ Existe data/critério para reavaliar ou suspender?	

Fonte: elaboração própria, com base nas recomendações e evidências sintetizadas no capítulo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os AINEs apresentam benefício em diferentes condições dolorosas e inflamatórias, mas sua utilização segura depende da integração entre indicação,

objetivo terapêutico, perfil individual de risco, escolha do medicamento, dose, duração e interações medicamentosas (Katzung; Trevor, 2017; DiPiro *et al.,* 2023). Os mecanismos farmacológicos responsáveis por seus efeitos terapêuticos também estão relacionados às principais toxicidades da classe, especialmente nos sistemas gastrointestinal, cardiovascular e renal (Brunton; Knollmann, 2023). Não existe um AINE universalmente mais apropriado para todos os pacientes, e as diferenças de segurança entre os fármacos devem ser interpretadas de acordo com o perfil clínico individual e com o desfecho considerado (Katzung; Trevor, 2017; Tawfik *et al.,* 2026; Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration, 2013; KDIGO CKD Work Group, 2024).

A prescrição racional deve priorizar a menor exposição necessária para atingir o objetivo terapêutico e considerar formulações tópicas quando adequadas à condição tratada (Brunton; Knollmann, 2023; Qaseem *et al.,* 2020; ACR, 2026). Gastroproteção e monitorização devem ser incorporadas quando indicadas pelo perfil de risco do paciente (Joo *et al.,* 2020; KDIGO CKD Work Group, 2024). A orientação deve incluir o uso de medicamentos de venda livre, o risco de duplicidade de AINEs, sinais de alerta e critérios para reavaliação do tratamento (Kaufman *et al.,* 2018; Katzung; Trevor, 2017). Mais importante do que selecionar uma molécula isoladamente é assegurar que sua utilização resulte de um processo decisório individualizado, com indicação definida, avaliação de risco e reavaliação ao longo do tratamento (Katzung; Trevor, 2017; DiPiro *et al.,* 2023).

REFERÊNCIAS

AFSHAR, K. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for acute renal colic. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, art. CD006027, 2025. DOI: 10.1002/14651858.CD006027.pub3. Disponível em: https://doi.org/10.1002/14651858.CD006027.pub3.

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. 2026 update of the American College of Rheumatology recommendations for the management of osteoarthritis of the knee, hip, and hand. [S. l.]: **American College of Rheumatology, 2026. Guideline summary.** Disponível em: https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/bltb3d12c34020da842/oa-guideline-summary-2026.pdf.

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY; SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA; SPONDYLOARTHRITIS RESEARCH AND TREATMENT NETWORK. 2026 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of axial spondyloarthritis in adults and children/adolescents. [S. l.]: **American College of Rheumatology,** 2026. Guideline summary. Disponível em: https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/blt424f1e71604af245/axspa-guideline-summary-2026.pdf.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT

PANEL. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society,** v. 71, n. 7, p. 2052-2081, 2023. DOI: 10.1111/jgs.18372. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jgs.18372.

BALLY, M. *et al.* **Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real-world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data.** BMJ, v. 357, art. j1909, 2017. DOI: 10.1136/bmj.j1909. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.j1909.

BOUDREAULT, J. *et al.* The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 46, n. 4, p. 294-306, 2014. DOI: 10.2340/16501977-1800. Disponível em: https://doi.org/10.2340/16501977-1800.

BRUNTON, L. L.; KNOLLMANN, B. C. (ed.). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 14. ed. New York: McGraw-Hill, 2023.

CHAN, F. K. L. *et al.* **Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial**. The Lancet, v. 369, n. 9573, p. 1621-1626, 2007. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60749-1. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60749-1.

COXIB AND TRADITIONAL NSAID TRIALISTS' (CNT) COLLABORATION. **Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials**. The Lancet, v. 382, n. 9894, p. 769-779, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9.

DERRY, S. *et al.* Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews,** n. 4, art. CD007400, 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub3. Disponível em: https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3.

DIPIRO, J. T. *et al.* (ed.). **DiPiro's pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.** 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2023.

FITZGERALD, J. D. *et al.* 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. **Arthritis Care & Research**, v. 72, n. 6, p. 744-760, 2020. DOI: 10.1002/acr.24180. Disponível em: https://doi.org/10.1002/acr.24180.

GAREGNANI, L. *et al.* Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia. **Cochrane Database of Systematic Reviews,** n. 5, art. CD014585, 2025. DOI: 10.1002/14651858.CD014585.pub2. Disponível em: https://doi.org/10.1002/14651858.CD014585.pub2.

HALL, J. J. *et al.* I**nteraction between low-dose methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillins, and proton pump inhibitors: a**

narrative review of the literature. Annals of Pharmacotherapy, v. 51, n. 2, p. 163-178, 2017. DOI: 10.1177/1060028016672035. Disponível em: https://doi.org/10.1177/1060028016672035.

HEIDENREICH, P. A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart **Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.** Circulation, v. 145, n. 18, p. e895-e1032, 2022. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063. Disponível em: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063.

JOO, M. K. *et al.* Clinical guidelines for drug-related peptic ulcer, 2020 revised edition. **Gut and Liver**, v. 14, n. 6, p. 707-726, 2020. DOI: 10.5009/gnl20246. Disponível em: https://doi.org/10.5009/gnl20246.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. (org.). **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KAUFMAN, D. W. *et al.* Exceeding the daily dosing limit of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among ibuprofen users. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 27, n. 3, p. 322-331, 2018. DOI: 10.1002/pds.4391. Disponível em: https://doi.org/10.1002/pds.4391.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International,** v. 105, n. 4S, p. S117-S314, 2024. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018.

KOLASINSKI, S. L. *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. **Arthritis Care & Research**, v. 72, n. 2, p. 149-162, 2020. DOI: 10.1002/acr.24131. Disponível em: https://doi.org/10.1002/acr.24131.

LAPI, F. *et al.* **Concurrent use of diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with NSAIDs and risk of acute kidney injury: nested case-control study.** BMJ, v. 346, art. e8525, 2013. DOI: 10.1136/bmj.e8525. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.e8525.

MARJORIBANKS, J. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, art. CD001751, 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3. Disponível em: https://doi.org/10.1002/14651858.CD001751.pub3.

MISURAC, J. M. *et al.* **NSAID-associated acute kidney injury in hospitalized children: a prospective Pediatric Nephrology Research Consortium study.** Pediatric Nephrology, v. 38, n. 9, p. 3109-3116, 2023. DOI: 10.1007/s00467-023-05916-y. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00467-023-05916-y.

MOORE, R. A. *et al.* **Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults: an overview of Cochrane reviews**. Cochrane Database of Systematic

Reviews, n. 9, art. CD008659, 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD008659.pub3. Disponível em: https://doi.org/10.1002/14651858.CD008659.pub3.

NISSEN, S. E. *et al.* Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. **The New England Journal of Medicine,** v. 375, n. 26, p. 2519-2529, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1611593. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593.

QASEEM, A. *et al.* N**onpharmacologic and pharmacologic management of acute pain from non-low back, musculoskeletal injuries in adults: a clinical guideline from the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians.** Annals of Internal Medicine, v. 173, n. 9, p. 739-748, 2020. DOI: 10.7326/M19-3602. Disponível em: https://doi.org/10.7326/M19-3602.

QUAGLIETTA, L.; MARTINELLI, M.; STAIANO, A. Serious infectious events and ibuprofen administration in pediatrics: a narrative review in the era of COVID-19 pandemic. **Italian Journal of Pediatrics,** v. 47, n. 1, art. 20, 2021. DOI: 10.1186/s13052-021-00974-0. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13052-021-00974-0.

RAMIRO, S. *et al.* A**SAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update**. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 82, n. 1, p. 19-34, 2023. DOI: 10.1136/ard-2022-223296. Disponível em: https://doi.org/10.1136/ard-2022-223296.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale's pharmacology.** 8th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2016.

RUSCHITZKA, F. *et al.* Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. **European Heart Journal**, v. 38, n. 44, p. 3282-3292, 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx508. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx508.

SCHMIDT, M. *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 - Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 2, n. 2, p. 108-118, 2016. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv054. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv054.

SULLIVAN, J. E.; FARRAR, H. C. **Fever and antipyretic use in children**. Pediatrics, v. 127, n. 3, p. 580-587, 2011. DOI: 10.1542/peds.2010-3852. Disponível em: https://doi.org/10.1542/peds.2010-3852.

TARGOWNIK, L. E.; FISHER, D. A.; SAINI, S. D. **AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review**. Gastroenterology, v. 162, n. 4, p. 1334-1342, 2022. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247. Disponível em: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.247.

TAWFIK, A. G. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Pharmacology & Therapeutics,** v. 119, n. 1, p. 46-62, 2026. DOI: 10.1002/cpt.70054. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cpt.70054.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid**. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2020. Drug Safety Communication. Atualizado em: 1 set. 2022. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic.

ZHANG, X. *et al.* **Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute kidney injury in the community-dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis**. BMC Nephrology, v. 18, n. 1, art. 256, 2017. DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12882-017-0673-8.

ZHENG, Y. *et al.* **Co-administered oral anticoagulants with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of bleeding: a systematic review and meta-analysis**. Thrombosis Research, v. 232, p. 15-26, 2023. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.10.011. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.10.011.