

ALGIE
Cetoprofeno 150mg
Dose única diária¹

MONOGRAFIA
Resumida

INTRODUÇÃO

ALGIE, cetoprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos AINEs, sintetizado em 1967 e aprovado para uso clínico inicialmente na França e Reino Unido em 1973^{2,3}.

ALGIE apresenta propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas por redução da síntese de prostaglandinas e leucotrienos, promovida pela inibição das enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase²⁻⁴. Sua ação é principalmente periférica, embora pareça também ter efeitos centrais³. ALGIE ainda inibe as bradicininas, que controlam a dor e inflamação, e previne a liberação de enzimas lisossômicas, que mediam a destruição tecidual nas reações inflamatórias⁴.

ALGIE 150mg, cetoprofeno de dupla cama de liberação, é administrado em única dose diária por via oral e fornece concentração plasmática máxima (C_{max}) de 2,8-5,6 mg/L, com pico após 3,5-10,1 horas³. A administração junto com alimentos diminui a taxa de absorção, mas não a sua biodisponibilidade³. A ligação proteica do cetoprofeno é maior que 99%⁵.

O cetoprofeno é metabolizado no fígado, principalmente por conjugação por ácido glicurônico. Todos os seus metabólitos parecem ser inativos⁵. A excreção é principalmente urinária, como metabólitos, sendo menos de 1% excretada como droga inalterada³. Sua meia-vida de eliminação é de 5,4 horas⁵.

A formulação de ALGIE® permite uma única tomada diária com ação prolongada. A tecnologia empregada na formulação de Algie® 150 mg, resulta da inclusão de um complexo de 75 mg de cetoprofeno incorporado a uma das camadas do comprimido⁶, que aumenta a taxa de liberação do cetoprofeno no estômago e, assim, produz um rápido início do efeito analgésico. Na outra camada de 75 mg de cetoprofeno, um agente formador de matriz hidrofílica foi integrado para proporcionar a sustentação da liberação do fármaco por maior tempo, estendendo a ação analgésica com uma única dose diária. Algie® contém "TECNOALGIA": a tecnologia aplicada ao controle da dor.

ALGIE 150MG: POSOLOGIA RECOMENDADA¹

150 mg/dia (1 comprimido), em dose única.

Pode-se utilizar 300 mg/dia (2 comprimidos), divididos em duas administrações como dose de ataque.



INDICAÇÕES DE USO¹

Osteoartrite

Um estudo duplo-cego, cruzado e controlado com placebo, demonstrou eficácia do cetoprofeno no tratamento da osteoartrite de joelho e/ou quadril, sendo que 44 pacientes preferiram o uso do cetoprofeno de liberação prolongada e apenas dois preferiram o placebo⁷.

Em um estudo com 51 pacientes com osteoartrite mostrou melhora da dor espontânea, da rigidez matinal, da funcionalidade e da mobilidade com o uso do cetoprofeno de liberação prolongada⁸.

Em um outro grande estudo com mais de 15 mil pacientes com osteoartrite tratados por 12 semanas com o cetoprofeno de liberação prolongada observou-se resposta terapêutica satisfatória em 80% dos participantes^{9,10}.


Em estudo de segurança com quase 20 mil idosos (idades ≥ 60 anos) em uso de cetoprofeno, a grande maioria em tratamento da osteoartrite, a eficácia clínica global foi considerada “excelente” ou “boa” por 70,7% dos pacientes e 74,2% dos médicos¹¹.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que acomete articulações periféricas e leva à destruição dos ossos e cartilagem¹². Os AINEs parecem ser mais eficazes na resolução dos sintomas da doença ativa do que o paracetamol¹², entre os quais destaca-se o cetoprofeno, que possui boa penetração no espaço articular¹², sendo assim uma boa opção para o tratamento sintomático de curto prazo da AR¹².

Em estudo com uma semana de duração em pacientes com AR e derrame articular persistente, o cetoprofeno foi associado à melhora significativa da dor e à redução dos níveis de prostaglandina E2 (PGE-2) sinovial¹³.






Em outro estudo, no qual os pacientes com AR fizeram uso de cetoprofeno por dez dias, observaram-se melhoras significativas da dor, da funcionalidade e da duração da rigidez matinal^{12,14}. Nesse estudo também foi observada redução dos níveis de prostaglandina 2 no subgrupo de pacientes com derrame articular em joelho^{12,14}.

Dor lombar

A dor lombar é um problema frequente na prática clínica, e os AINEs representam uma opção terapêutica de primeira linha para o seu tratamento¹². Em estudo com 155 pacientes com dor lombar crônica, o cetoprofeno se associou a taxas maiores de melhora após uma semana de tratamento em comparação ao diclofenaco (74,4% no grupo “cetoprofeno” e 62,3% no grupo “diclofenaco”)¹⁵.

Gota

A gota é caracterizada por crises recorrentes de artrite aguda, sendo o tratamento-padrão realizado com AINEs e/ou corticosteroides. Diversos estudos demonstraram que o cetoprofeno é eficaz na melhora rápida e acentuada da dor em pacientes com gota¹². Em estudo com duração de uma semana que incluiu 59 pacientes, mais de 90% deles relataram alívio da dor no primeiro dia de tratamento¹⁶. No final do estudo, houve melhora importante da artrite relacionada à gota, em avaliação subjetiva e pelo investigador, na maioria dos pacientes¹⁶.





INDICAÇÕES DE USO¹

Dismenorreia

Os AINEs representam uma opção de primeira linha no tratamento da dismenorreia¹⁷. Em estudo cruzado, duplo-cego, que incluiu mulheres com dismenorreia primária, o cetoprofeno se associou a maior alívio da dor, em comparação ao placebo, após a dose inicial de ataque ($p < 0,05$) e durante o tratamento de manutenção por três ciclos menstruais significativos ($p < 0,05$). A resposta ao cetoprofeno foi considerada “boa” ou “excelente” por 77% das mulheres do grupo “cetoprofeno”, em comparação a apenas 35% do grupo “placebo”¹⁸.

Uma metanálise em rede, com um total de 352 pacientes tratadas com cetoprofeno, mostrou que o cetoprofeno é mais eficaz que o placebo (*odds ratio* [OR]: 0,15; IC 95%: 0,07–0,28) e que o ácido acetil-salicílico (OR: 0,25; IC 95%: 0,10–0,64) no alívio da dor¹⁷.

Pós-operatório

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, avaliou se o uso do cetoprofeno 300 mg por via oral após cirurgia ortopédica (prótese total de quadril) se associa a menor uso de opioides (fentanil em equipamento de analgesia controlada). O grupo “cetoprofeno” apresentou consumo 22% menor de fentanil ($p < 0,05$) do que o grupo “placebo” e 28% menor do que o grupo “paracetamol” ($p < 0,05$)¹⁹.

Uma revisão sistemática/metanálise Cochrane demonstrou eficácia do cetoprofeno no tratamento da dor pós-operatória aguda moderada e/ou importante. As proporções de pacientes que atingiram redução $\geq 50\%$ da dor foram de 57% no grupo “cetoprofeno” e 23% no grupo “placebo”, resultando em número necessário tratar (NNT) de 2,9 (IC 95%: 2,4–3,7) (risco relativo [RR]: 2,5; IC 95%: 2,0–3,1) (oito estudos; $n = 549$ pacientes). Destaca-se eficácia ainda maior no pós-operatório odontológico (NNT: 1,8). Ainda, menor proporção de pacientes no grupo “cetoprofeno” (32%) necessitou de uso de medicação de resgate nas primeiras seis horas após a cirurgia do que no grupo “placebo” (75%)²⁰.





Dor associada a trauma esportivo

Inicialmente, nas lesões agudas de partes moles devem ser adotadas medidas para parar e reduzir o edema, e para lesões mais graves ou com dor pode ser necessário o tratamento com AINEs¹².

Um estudo multicêntrico e duplo-cego, com 165 pacientes com lesões relacionadas ao esporte, incluindo tendinite, epicondilite, entorses, entre outras, analisou o uso do cetoprofeno e do ibuprofeno por uma semana. O cetoprofeno se associou a maior alívio da dor do que o ibuprofeno. Após seis horas, 76% dos pacientes do grupo “cetoprofeno” atingiram alívio da dor $\geq 50\%$, em comparação a apenas 50% com o ibuprofeno ($p < 0,05$)²¹.

Dor associada à tendinite e à bursite

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, com 120 pacientes com tendinite ou bursite, mostrou melhoras significativas da dor e da limitação funcional com o uso do cetoprofeno, mostrando a eficácia do fármaco no tratamento agudo dessas condições¹².

Cefaleia tensional

Um estudo avaliou o uso do cetoprofeno em domicílio para tratamento da cefaleia tensional. Após o emprego do cetoprofeno, houve reduções de 47% e 59% da pontuação na Escala Analógica Visual de Dor após duas e quatro horas do seu uso²². Essa eficácia também foi demonstrada em estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, em que o cetoprofeno se associou à redução mais acentuada da dor, avaliada pela Escala Analógica Visual, do que o placebo ou o paracetamol²³.





SUPERIORIDADE, TOLERABILIDADE E SEGURANÇA CARDIOVASCULAR^{9-12,24-29}

Superioridade

Uma metanálise recente de 13 estudos clínicos randomizados (n = 898) – sendo oito deles comparando cetoprofeno com ibuprofeno e cinco outros contrapondo o cetoprofeno ao diclofenaco –, em diferentes condições associadas à dor moderada e/ou importante, mostrou que o cetoprofeno é superior ao diclofenaco (p = 0,0007) e ao ibuprofeno (p = 0,00001) na melhora da dor e do estado funcional²⁴.

Tolerabilidade

Estudo clínicos de longa duração demonstraram que o cetoprofeno é geralmente bem tolerado²⁵. Em estudo multicêntrico pós-comercialização que incluiu 41.116 pacientes que fizeram uso do cetoprofeno de liberação prolongada por seis semanas, efeitos adversos ocorreram em 14% dos indivíduos, sendo mais frequentes aqueles gastrointestinais⁹.


Em um grande estudo com aproximadamente 15 mil pacientes com osteoartrite, tratados por 12 semanas com cetoprofeno de liberação prolongada, a incidência de efeitos adversos também foi de 14%, sendo a maioria (11,5%) de origem gastrointestinal^{9,10}.

Um estudo prospectivo avaliou a segurança do cetoprofeno de liberação prolongada em aproximadamente 20 mil idosos (idade média: 72,2 anos) que fizeram uso do fármaco por um mês. Efeitos adversos ocorreram em 15,3% dos pacientes, sendo necessária a interrupção do tratamento em 5,1% deles. As reações mais frequentes foram as gastrointestinais (13,5%), porém aquelas gastrointestinais graves (úlcera ou hemorragia digestiva alta) ocorreram em 0,03% dos pacientes¹¹.

O cetoprofeno, assim como os demais AINEs, pode se associar a efeitos adversos relativos à função renal²⁵. Um estudo demonstrou que o uso do cetoprofeno se relaciona à redução da taxa de filtração glomerular em pacientes com insuficiência renal, porém esta não foi alterada em indivíduos com função renal normal²⁵.

Grauides e amamentação

O cetoprofeno é considerado categoria C na gestação, devendo ser utilizado apenas se os potenciais benefícios justificarem o eventual risco ao feto. O cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação²⁶.



Segurança cardiovascular

Um problema em pacientes em uso de AINEs é a possibilidade de aumento do risco de infarto agudo do miocárdio, o que pode ocorrer com inibidores COX-2 seletivos e não seletivos. Entre os AINEs não seletivos, o cetoprofeno parece ser o mais seguro¹².

Todos os AINEs, incluindo o cetoprofeno, devem ser utilizados com cuidado em pacientes em uso de fármacos anticoagulantes, pois pode haver aumento do risco de sangramento¹². Contudo um estudo duplo-cego e controlado com placebo em voluntários sadios estabilizados com o uso de warfarina demonstrou que o cetoprofeno não altera o tempo de protrombina²⁷.

Finalmente, o cetoprofeno parece não alterar o controle da pressão arterial em hipertensos controlados com diuréticos, betabloqueadores²⁸ ou inibidor de ECA²⁹, sugerindo que o cetoprofeno é uma escolha segura para o tratamento de indivíduos hipertensos em curto prazo com AINEs¹².

- Referências Bibliográficas:** 1. Algie®. [Bula]. São Paulo: Momenta Farmacêutica Ltda.; 2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eYjQdGkiOiIxMTA0OTc4MylsIm5iZi1lM-TU1MTM2NDA3NiwIZXhwjXJhVWVweWQ/?Authorization=Guest>. Acesso em: fevereiro/2019. 2. Kantor TG. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy*. 1986 May-Jun;6(3):93-103. 3. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010;12(5):313-29. 4. Williams RL, Upton RA. The clinical pharmacology of ketoprofen. *J Clin Pharmacol*. 1988;28(1):S13-22. 5. Prescribers' Digital Reference (PDR). Ketoprofen - drug summary. [Internet]. Whippny, NJ: PDR; [s.d.]. Disponível em: <https://www.pdr.net/drug-summary/Ketoprofen-ketoprofen-1976.4018>. Acesso em: fevereiro/2019. 6. Borah K, Boruah G, Kalyanappa S. Design and in vitro evaluation of a novel sustained release double layer tablets of ketoprofen. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016;5(7): 1138-1168. 7. Toft B, Christophersen J, Christensen N, Hesselsoe G, Mikkelsen S, Aaboe T, et al. A double-blind, crossover study of a sustained-release tablet of ketoprofen and normal ketoprofen capsules in the treatment of patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 1985;9(10):708-12. 8. Fellet AJ, Cury CE. Ketoprofen "slow release" long term treatment of osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1987;5(2):48. 9. Avouac B, Teule M. Ketoprofen: the european experience. *J Clin Pharmacol*. 1988;28:52-57. 10. De Bono GG, Pearlgood M. General practice trials: a reappraisal in the light of the findings of a general practice study of Oruvail. *Br J Clin Pract*. 1986;40(10):421-8. 11. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol*. 1991;18:21-7. 12. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M, Colombo M, Fischer F, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172-88. 13. Carrabba M, Chevallard M, Mele G, Borsa M, Malandrino S, Tonon GC. Ketoprofen lysine in rheumatoid arthritis: efficacy and tolerability of two therapeutic schedules with evaluation of synovial prostaglandin levels. *Current Ther Res*. 1987;42:70-6. 14. Chevallard M, Mele G, Borsa M, Malandrino S, Tonon GC, Carrabba M. Effectiveness and tolerability of ketoprofen lysine, a once a day, in patients with rheumatic disorders. *Drugs Exptl Clin Res*. 1987;13:293-6. 15. Matsumo S, Kaneda K, Norihara Y. Clinical evaluation of ketoprofen (Orudis) in lumbago - a doubleblind comparison with diclofenac sodium. *Br J Clin Pract*. 1981;35:266. 16. Altman RD, Honig S, Levin JM, Lightfoot RW. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. *J Rheumatol*. 1988;15(9):1422-6. 17. Feng X, Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918770320. 18. Melhisch DR. Ketoprofen, ibuprofen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind crossover comparison. *J Clin Pharmacol*. 1988;28(1):S29-33. 19. Karvonen S, Salomäki T, Olkkola KT. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after major orthopedic surgery. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2008;30(9):703-6. 20. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD007355. 21. Robbins D, Taylor MAH, Brown MD, McLlwin H. Ketoprofen versus ibuprofen for acute sports injuries: are there differences between nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *Curr Ther Res*. 1990;48:780-9. 22. van Gerven JM, Schoemaker RC, Jacobs LD, Reints A, Ouwelstoot-van der Meij MJ, Hoedemaker HG, et al. Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(4):475-81. 23. Dahlöf CG, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia*. 1996;16(2):117-23. 24. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):731-8. 25. Veys EM. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol* 1991;90(Suppl):1-44. 26. Drugs.com. Ketoprofen. [Internet]. [s.l.]: Drugs.com; 2018. Disponível em: <https://www.drugs.com/pro/ketoprofen.html>. Acesso em: fevereiro/2019. 27. Mieszczak C, Winther K. Lack of interaction of ketoprofen with warfarin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44(2):205-6. 28. Weiss Y, Chenard A, De Kermaecq JM, Tertrain F, Abiteboul M. Maintenance of blood pressure control in elderly hypertensives on ketoprofen. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1991;91:37-44. 29. Cusson JR, du Souich P, Le Morvan P, Thibault G, Phillips R, Milot A, et al. Effect of ketoprofen on blood pressure, endocrine and renal responses to chronic dosing with captopril in patients with essential hypertension. *Blood Press*. 1992;1:162-7.