

**Assunto: Anti-inflamatórios não esteroides sistémicos em adultos: orientações para a utilização de inibidores da COX-2**

**Para: Médicos do Sistema Regional de Saúde**

Considerando a norma da Direção-Geral da Saúde n.º 013/2011 de 27/06/2011, versão atualizada em 13/02/2013, sobre o assunto epigrafado, vimos pela presente circular reiterar a sua adaptação à RAM, levando-a ao vosso conhecimento, através da cópia que se anexa.

O processo de avaliação da implementação da presente norma (capítulo III – Avaliação) será adaptado à realidade regional, considerando as instituições, competências e organização do Serviço Regional de Saúde.

A Presidente do Conselho Diretivo



Ana Nunes

Anexo: O citado (9 pág.)

DSPAG – AC/IM

# NORMA

## DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



NÚMERO: 013/2011  
DATA: 27/06/2011  
ATUALIZAÇÃO: 13/02/2013

**ASSUNTO:** Anti-inflamatórios não esteroides sistémicos em adultos: orientações para a utilização de inibidores da COX-2

**PALAVRAS-CHAVE:** Anti-inflamatórios não esteroides; Inibidores COX-2

**PARA:** Médicos do Sistema Nacional de Saúde

**CONTACTOS:** Departamento da Qualidade na Saúde ([dqs@dgs.pt](mailto:dqs@dgs.pt))

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte.

### I – NORMA

1. No âmbito da presente norma entendem-se por inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (inibidores da COX-2) os fármacos celecoxib e etoricoxib e por anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) clássicos todos os outros AINEs.<sup>i</sup>
2. A utilização de AINEs deve ter em conta o perfil de risco para hemorragia gastrointestinal e o perfil de risco para eventos cardiovasculares. (*nível de evidência C, grau de recomendação I*)
3. Nos doentes com alto risco cardiovascular, nomeadamente pessoas com eventos cardiovasculares prévios, o anti-inflamatório preferencial deverá ser o naproxeno. (*nível de evidência A, grau de recomendação I*)
4. Nos doentes com alto risco gastrointestinal, ou se existirem sintomas gastrointestinais de novo, deve ser considerada uma estratégia de gastro-protecção. (*nível de evidência A, grau de recomendação I*)
5. Os inibidores da COX-2 devem ser reservados para doentes que, necessitando de um AINE, estão em risco acrescido de complicações gastrointestinais e não conseguem tolerar a associação entre um AINE clássico e um supressor da secreção ácida ou o misoprostol. (*nível de evidência A, grau de recomendação IIa*)
6. Em caso de hemorragia gastrointestinal ou úlcera péptica ativas estão contraindicados tanto os AINEs clássicos como os inibidores da COX-2 (*nível de evidência B, grau de recomendação I*).
7. Os inibidores da COX-2 são contraindicados em doentes com doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular estabelecida. (*nível de evidência B, grau de recomendação I*)

<sup>i</sup> A nimesulida é considerada pela Agência Europeia do Medicamento e pelo INFARMED um anti-inflamatório de segunda linha.

8. A escolha do fármaco deve ser ajustada individualmente tendo em conta, nomeadamente, a existência de outras contraindicações ou história de efeitos adversos. (*nível de evidência C, grau de recomendação I*)
9. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo individual do doente.

Quadro I – Seleção de anti-inflamatório.

	Risco CV baixo	Risco CV alto ou prevenção secundária *
Risco GI baixo	Anti-inflamatório clássico	Naproxeno
Risco GI alto ou aparecimento de sintomas GI após introdução do AINE	1. <sup>a</sup> opção: AINE clássico associado a gastro-proteção ou 2. <sup>a</sup> opção: inibidor seletivo da COX-2	Deve ser evitado qualquer AINE (clássico ou inibidor da COX-2)

\* Por alto risco, entendem-se os doentes com doença vascular estabelecida (vide critério B). Aqueles que tiverem indicação para antiagregação com ácido acetilsalicílico em dose baixa, deverão mantê-la.

10. A presente Norma, atualizada com os contributos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 27/06/2011.

## II – CRITÉRIOS

### A. São considerados fatores de alto risco para hemorragia gastrointestinal:

- i. doentes idosos<sup>ii</sup>;
- ii. antecedentes pessoais de úlcera péptica;
- iii. utilização de corticosteroides sistémicos;
- iv. utilização de anticoagulantes (varfarina ou outros)
- v. utilização concomitante de ácido acetilsalicílico
- vi. infecção por *Helicobacter pylori*.

### B. São considerados fatores de alto risco cardiovascular:

- i. antecedentes pessoais de acidente vascular cerebral;
- ii. antecedentes pessoais de acidente isquémico transitório;
- iii. antecedentes pessoais de síndrome coronária aguda;
- iv. angina estável;
- v. antecedentes pessoais de revascularização arterial;
- vi. doença arterial periférica.

<sup>ii</sup> Doente com idade maior ou igual a sessenta e cinco anos.

### III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua e executada a nível local, regional e nacional.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento são da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, em colaboração com a Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- i. % de prescrições de COX-2 do total de prescrições de anti-inflamatórios (DDD).
    - (i) Numerador: Consumo de Inibidores da Cox-2 faturados ao SNS em ambulatório, em DDD
    - (ii) Denominador: Consumo de anti-inflamatórios faturados ao SNS em ambulatório, em DDD
  - ii. % de prescrições de inibidores seletivos de COX 2, em pessoas com fatores de alto risco para hemorragia gastrointestinal (DDD)
    - (i) Numerador: Consumo de Inibidores seletivos da Cox-2, em pessoas com fatores de alto risco para hemorragia gastrointestinal, faturados ao SNS em ambulatório, em DDD
    - (ii) Denominador: Consumo de anti-inflamatórios em pessoas com fatores de alto risco para hemorragia gastrointestinal, faturados ao SNS em ambulatório, em DDD
  - iii. % de prescrições de naproxeno no total de prescrições de AINE em pessoas com fatores de alto risco cardiovascular (DDD).
    - (i) Numerador: Consumo de naproxeno faturado ao SNS em ambulatório, em pessoas com fatores de alto risco cardiovascular, em DDD
    - (ii) Denominador: Consumo de AINE faturados ao SNS em ambulatório, em pessoas com fatores de alto risco cardiovascular, em DDD
  - iv. Incidência de casos, na rede do SNS, internados por úlcera gástrica; úlcera duodenal e úlcera péptica não especificada de eventos cardiovasculares em pessoas com prescrição de AINEs.
    - (i) Numerador: numero de internamentos, cujo GCD (ICD9 531 a 533) em eventos cardiovasculares (ICD9 410, 411,431, 434, 435) com prescrição de AIENS
    - (ii) Denominador: numero de internamentos cujo GCD (ICD9 531 a 533) com prescrição de AIENS.
  - v. Incidência de casos, na rede do SNS, internados por úlcera gástrica; úlcera duodenal e úlcera péptica não especificada de eventos cardiovasculares em pessoas sem prescrição de AINEs.

- (i) Numerador: numero de internamentos, cujo GCD (ICD9 531 a 533) em eventos cardiovasculares (ICD9 410, 411,431, 434, 435) sem prescrição de AIENS
- (ii) Denominador: numero de internamentos cujo GCD (ICD9 531 a 533) sem prescrição de AIENS.

#### IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. Existe largo consenso sobre a abordagem terapêutica de diversas situações dolorosas, nomeadamente, as de natureza reumática, ginecológica, cirúrgica, ou traumática<sup>1,2</sup>:
- i. A primeira opção deve ser o paracetamol. A dose recomendada é de 3-4 g/dia, excepto se o doente tiver doença hepática ou alcoolismo.
  - ii. Os doentes com risco gastrointestinal alto [ver Quadro II] ou os que têm sintomas gastrointestinais *de novo* após introdução do AINE devem fazer proteção gástrica com um antagonista H<sub>2</sub> em dose dupla ou um inibidor de bomba de prótons ou misoprostol; esta proteção é relativa e não é absoluta<sup>7,8</sup>.
  - iii. O celecoxib e o etoricoxib devem ser reservados para doentes que apresentam um risco acrescido de complicações gastrointestinais e não toleram a associação de um AINE clássico com um supressor da secreção ácida ou misoprostol<sup>4</sup>. Um estudo demonstrou que a redução do risco hemorrágico em doentes com história recente de úlcera sangrante foi semelhante quando a administração combinada de omeprazol e diclofenac foi comparada com o celecoxib<sup>3</sup>.
  - iv. A redução do risco de hemorragia gastrointestinal dos coxibes (celecoxib e etoricoxib) comparativamente aos AINE convencionais tem sido considerada como uma potencial vantagem. Contudo, apenas alguns dos doentes que necessitam de AINEs de forma crónica têm risco elevado de hemorragia gastrointestinal induzida pelos AINEs<sup>6</sup> [ver Quadro II e III].

Quadro II – Fatores de alto risco para efeitos secundários gastrointestinais com AINEs e inibidores da COX-2

Que doentes estão em maior risco para efeitos secundários gastrointestinais?					
peças idosas	história de úlceras pépticas	utilização de corticóides orais	utilização de varfarina ou outro anticoagulante	antiagregação com ácido acetilsalicílico	infecção por <i>Helicobacter pylori</i>

Quadro III – Infecção por *Helicobacter pylori* e administração de AINEs

Qual o papel do <i>Helicobacter pylori</i> ?
<u>A utilização de AINE e a infecção a <i>Helicobacter pylori</i> são fatores de risco para doença péptica e hemorragia digestiva, existindo um risco aumentado quando ambos estão presentes.</u> <sup>15</sup>
<u>Doentes que vão iniciar terapêutica crónica com AINE pela primeira vez:</u> A erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> pode reduzir o risco de úlcera péptica e de hemorragia digestiva; mas, não elimina esse risco. <sup>16</sup>
<u>Doentes já medicados de forma crónica com AINE:</u> Nos doentes de elevado risco gastrointestinal, a associação de IBP ao AINE é melhor que a erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> na prevenção de recidivas de úlcera ou de hemorragia digestiva. <sup>15</sup>

- v. Os inibidores da COX-2 (coxibes) apresentam risco cardiovascular superior ao placebo, pelo que são contraindicados em doentes com doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular estabelecida.
  - vi. Em doentes com risco cardiovascular, o AINE mais seguro é provavelmente o naproxeno, o qual deve ser administrado às refeições.
  - vii. Os doentes medicados com um AINE ou um inibidor seletivo da COX-2 que necessitam de ácido acetilsalicílico em baixa dose para proteção cardiovascular, devem mantê-lo. Todavia, deve ser tomado em consideração que o ácido acetilsalicílico aumenta o risco de eventos gastrointestinais em doentes tratados com aqueles medicamentos. Por este motivo, os inibidores da COX-2 não garantem a gastro-proteção no contexto da anti-agregação com ácido acetilsalicílico em baixas doses para proteção cardiovascular<sup>7</sup>.
  - viii. As complicações gastrointestinais e cardiovasculares dependem da dose administrada do AINE ou do inibidor seletivo da COX-2. Deste modo, deve ser prescrita a menor dose que controle a dor durante o menor período de tratamento. Os doentes submetidos a estes medicamentos devem ser monitorizados para o aparecimento de efeitos secundários, como a retenção de líquidos, a hipertensão arterial, a redução da função renal e a toxicidade gastrointestinal (dor abdominal, fezes pretas, sangue oculto nas fezes, anemia).
- B. Em março de 2005, um ensaio clínico aleatorizado constatou que a administração rofecoxib foi associada com o dobro de enfartes agudos do miocárdio ou acidentes vasculares cerebrais relativamente ao placebo<sup>10</sup>. Este ensaio confirmou os resultados de outro estudo aleatorizado<sup>8</sup> e de diversos estudos observacionais de grande dimensão, onde também se registaram maiores taxas de enfarte do miocárdio em doentes a tomar rofecoxib<sup>4,9</sup>. Em consequência, o rofecoxib foi retirado do mercado farmacêutico.
- C. Os dados disponíveis indicam que os inibidores da COX-2 que restam no mercado, celecoxib e etoricoxib, parecem ter menor risco cardiovascular do que o rofecoxib. Contudo, em junho de 2005, a Agência Europeia de Medicamentos contraindicou os inibidores seletivos da COX-2 em pessoas com história de doença cardíaca isquémica, cerebrovascular ou arterial periférica<sup>12</sup>.
- D. Estudos posteriores indicam que os AINEs não seletivos também podem estar associados a um pequeno aumento do risco absoluto de eventos trombóticos, especialmente quando utilizados em doses altas e por períodos longos<sup>13</sup>. As diversas análises realizadas para identificação do risco cardiovascular dos diferentes AINEs mostraram que não existe homogeneidade entre estes fármacos<sup>14</sup>. Em Outubro 2012, a Agência Europeia do Medicamento concluiu que o diclofenac apresenta um pequeno aumento de risco cardiovascular comparativamente aos outros AINEs, o qual é similar ao risco dos inibidores da COX-2.
- E. A revisão dos dados de diversos ensaios aleatorizados e controlados (EAC) e de estudos epidemiológicos dos efeitos cardiovasculares dos AINEs e dos inibidores da COX-2 estão resumidos no Quadro IV:

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

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

F. A evidência esmagadora dos ensaios clínicos mostra que os inibidores seletivos da COX-2 não têm maior eficácia analgésica do que os AINEs convencionais, como o naproxeno ou o ibuprofeno<sup>5</sup>. Diferentes doentes podem responder de forma diferente a diferentes analgésicos, mas não há nenhuma prova de que os coxibes sejam melhores a aliviar a dor do que os AINEs não seletivos das ciclooxigenases.

Para doentes com dor crónica por artrose em fase evoluída (com artralgia de ritmo mecânico) são recomendadas diversas estratégias adicionais para evitar o tratamento prolongado com AINEs em altas doses<sup>2</sup>:

1. Proteger as articulações afetadas com uma bengala ou uma cinta, reduzir o peso e implementar programas de exercício dos membros inferiores.
2. Avaliar a necessidade de analgésicos opioides. Em doentes cuidadosamente selecionados, o uso moderado de codeína ou tramadol pode ser uma escolha segura e adequada.
3. Não adiar a cirurgia demasiado tempo. Para alguns doentes com osteoartrose grave, o tratamento mais efetivo é a substituição da articulação por uma prótese, que normalmente melhora a função e diminui a necessidade de medicação para a dor.

### V – APOIO CIENTÍFICO

- A. Este material foi produzido pelo Independent Drug Information Service (iDiS) por Dan Solomon, M.D., M.P.H., Professor Assistente de Medicina na Harvard Medical School e Jerry Avorn, M.D., Professor de Medicina na Harvard Medical School.
- B. O Independent Drug Information Service (iDiS) é financiado pelo PACE Programa do Department of Aging of Commonwealth da Pennsylvania. Este programa é fornecido pela Alosa Foundation e não está associado de qualquer forma com quaisquer companhias farmacêuticas.
- C. ©2005 The Alosa Foundation, todos os direitos reservados. Dezembro 2005. Usado com permissão.

Adaptado em fevereiro de 2011.

Dados Independentes Sobre Medicamentos

- D. A presente Norma emana da orientação terapêutica produzida pelo Independent Drug Information Service, que é responsável pela pesquisa bibliográfica e síntese de evidência. O conteúdo foi traduzido e adaptado, com a colaboração de clínicos de centros de saúde portugueses, para a realidade portuguesa por um grupo de trabalho da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (Professores Doutores Maria Emília Monteiro, Isabel Santos e Pedro Caetano e Drs. Daniel Pinto e Bruno Heleno), por encomenda da Direção-Geral da Saúde. Esse documento adaptado constitui o capítulo “Fundamentação” da presente Norma. De entre as orientações presentes no capítulo “Fundamentação” as que são sustentadas pelo nível de evidência mais robusto foram convertidas a Norma.
- E. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- F. O conteúdo científico da presente Norma foi validado pelo Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues, responsável pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas e pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas integrando-se os contributos, recebidos durante o período de discussão pública, sustentados cientificamente e acompanhados das respetivas declarações de interesses.



### VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005;111(13):1713-6.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.
3. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, *et al.* Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347(26):2104-10.
4. Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):1968-78.
5. Peterson K, McDonagh M, Thakurta S, Dana T, Roberts C, Chou R, *et al.* Drug class review on Non Inflammatory Drugs (NSAIDs). Final Report. Portland: Oregon Health and Science University (US) [Internet]. 2010 Nov 11 [cited 2011 Feb 02], Final Update Report (2010). Accessed from [http://derp.ohsu.edu/final/NSAIDS\\_final\\_report\\_update\\_4\\_NOV\\_101.pdf](http://derp.ohsu.edu/final/NSAIDS_final_report_update_4_NOV_101.pdf)
6. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115(10):787-96.
7. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, *et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
8. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, *et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520-8.
9. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H, *et al.* Relationship between selective COX-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109(17):2068-73.
10. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, *et al.* Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-102.
11. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011 1;342(jan11 1):c7086-c7086.
12. Conclusão da avaliação da segurança dos inibidores da COX-2. Infarmed – Circular informativa n.º 072/CA. Lisboa 2005 Jun 27 [acedido 2011 Fev 02]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/21361.PDF>.
13. EMA. Press Release - European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. Available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/12/WC500017362.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017362.pdf)
14. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005;112(5):759-70.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, *et al.* Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
16. Kiltz U, Zochling J, Schmidt WE, Braun J. Use of NSAIDs and infection with Helicobacter pylori--what does the rheumatologist need to know? *Rheumatology*. 2008r;47(9):1342-7.

A documentação suportando as modificações introduzidas pelo grupo de trabalho responsável pela adaptação para Portugal está disponível em: [http://www.fcm.unl.pt/departamentos/cligeral/recomendacoes/Evidencia\\_Anti-inflamatorios.pdf](http://www.fcm.unl.pt/departamentos/cligeral/recomendacoes/Evidencia_Anti-inflamatorios.pdf)



Francisco George  
Diretor-Geral da Saúde

### ANEXOS

#### Anexo I: Quadros, tabelas e gráficos

Tabela I

Doses recomendadas em adultos para analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroides comuns

Analgésico	Dose para a dor	Dose para artrose	Doses máximas
<b>Naproxeno</b>	250-500mg PO 12/12h SOS	250mg PO 2x/d	1000mg/dia (dor e OA)
<b>Ibuprofeno</b>	200-400mg PO 6/6-8/8h SOS	300-800mg PO 3-4x/d (1200-3200mg/dia)	1200mg/dia (dor); 3200mg/dia (OA)
<b>Diclofenac</b>	50mg PO 2-3x/d SOS	50mg PO 2-3x/d (também está disponível o diclofenac de libertação prolongada)	150mg/dia
<b>Paracetamol</b>	500-1000mg PO 4/4-6/6-8/8h SOS	500-1000mg PO 8/8h	3g/dia*

\*dose máxima de paracetamol aprovada pelo Infarmed e que consta nos novos RCM do medicamento

Tabela II

Doses recomendadas em adultos para opioides

Medicamento	Doses recomendadas
<b>Codeína com paracetamol</b>	30-60mg codeína (máx. 360mg/dia) + 500-1000mg paracetamol (máx. 3g/dia) 8/8h SOS
<b>Tramadol</b>	50-100mg 6/6-8/8h SOS (máx 400mg/dia)
<b>Tramadol com paracetamol</b>	37,5-75mg tramadol (máx 300mg/dia) + 325-650mg paracetamol (máx 3g/dia) 6/6-8/8h SOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Começar com a dose mais baixa que for eficaz e com a duração mais curta possível. Ajustar a dose e a frequência de acordo com as necessidades.</li> <li>• Em doentes idosos ou com comorbilidades as doses devem ser mais baixas e/ou os intervalos entre tomas mais longos.</li> </ul>	