

Prescrição de Anti-Inflamatórios Não Esteroides a Doentes com Diabetes *Mellitus* em Portugal



Prescribing of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs to Patients with Diabetes Mellitus in Portugal

Miguel BIGOTTE VIEIRA✉*1, João Sérgio NEVES*2,3, Rute Baeta BAPTISTA4,5, Lia LEITÃO6, Catarina VIEGAS DIAS7, Ricardo VICENTE8, Nilton NASCIMENTO8, Celina Costa LEITE8, Isabel ROCHA9,10, Rita MAGRIÇO11
Acta Med Port 2019 Feb;32(2):119-125 • <https://doi.org/10.20344/amp.10815>

RESUMO

Introdução: Portugal apresenta a incidência mais elevada de doença renal crónica estágio 5 na Europa. Especula-se que o elevado consumo de anti-inflamatórios não esteroides possa contribuir para esta incidência. O objetivo do presente estudo foi caracterizar a prescrição de anti-inflamatórios não esteroides a doentes com diabetes *mellitus* em Portugal.

Material e Métodos: Na Base de Dados Nacional de Prescrições do Ministério da Saúde, triénio 2015 - 2017, analisámos a prescrição de anti-inflamatórios não esteroides em doentes com diabetes *mellitus*, de acordo com a idade, género e região do doente e a especialidade do médico prescriptor. Avaliámos a prescrição de anti-inflamatórios não esteroides no total de doentes com diabetes *mellitus*, em doentes com diminuição presumida da função renal e naqueles com prescrição concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina.

Resultados: Analisámos 23 320 620 prescrições, correspondendo a 610 157 adultos, dos quais 104 306 doentes com diabetes *mellitus*. Os anti-inflamatórios não esteroides mais prescritos foram ibuprofeno (20,1%), metamizol (14,7%) e diclofenac (11,4%). A prescrição foi mais frequente nas mulheres, nos doentes com 51 - 70 anos e no Alentejo. Foram prescritos anti-inflamatórios não esteroides a 70,6% dos doentes com diabetes *mellitus*, dos quais 10,6% receberam prescrições de ≥ 10 embalagens durante os três anos. Dos doentes com diabetes *mellitus* medicados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina e com diminuição presumida da taxa de filtração glomerular, 69,3% receberam prescrição de anti-inflamatórios não esteroides e 11,5% receberam ≥ 10 embalagens durante os três anos.

Discussão: A prescrição de anti-inflamatórios não esteroides na diabetes *mellitus* é elevada. Não parece existir uma preocupação na menor utilização de anti-inflamatórios não esteroides em doentes simultaneamente medicados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina e/ou com diminuição da função renal.

Conclusão: A prescrição de anti-inflamatórios não esteroides em Portugal a doentes com diabetes *mellitus* deverá ser reduzida, particularmente nos subgrupos identificados com prescrição mais elevada e com maior risco de progressão para doença renal crónica estágio 5.

Palavras-chave: Antagonistas de Receptores de Angiotensina; Anti-Inflamatórios não Esteroides; Diabetes Mellitus; Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Insuficiência Renal Crónica

ABSTRACT

Introduction: Portugal presents the highest incidence of stage 5 chronic kidney disease in Europe. It is speculated that a high consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs may contribute to this high incidence. Our aim was to characterize the prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs to patients with diabetes mellitus in Portugal.

Material and Methods: We analyzed the national prescription database in triennium 2015 - 2017. In patients with diabetes mellitus, we evaluated the prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs according to age, gender and region of the patient and specialty of the prescribing physician. We evaluated the prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs in all patients with diabetes mellitus, in patients with presumed renal impairment, and in those with concomitant prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists.

Results: We analyzed 23 320 620 prescriptions, corresponding to 610 157 adults, including 104 306 patients with diabetes mellitus. The most prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs were ibuprofen (20.1%), metamizole (14.7%), and diclofenac (11.4%). The prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs was higher in females, in patients aged 51 - 70 years and in the Alentejo region. Non-steroidal anti-inflammatory drugs were prescribed to 70.6% of patients with diabetes mellitus, from which 10.6% were prescribed ≥ 10 packages during the three years. Among patients with diabetes mellitus on angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor antagonists and with presumed reduction in kidney function, 69.3% were prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs and 11.5% were prescribed ≥ 10 packages during the three years.

* Co-primeiros autores.

1. Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.

3. Departamento de Cirurgia e Fisiologia. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

4. Serviço de Pediatria. Hospital de Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

5. Área disciplinar autónoma de Fisiopatologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

6. Serviço de Neurologia. Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

7. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

8. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. Lisboa. Portugal.

9. Instituto de Fisiologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

10. Centro Cardiovascular. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

11. Departamento de Nefrologia. Hospital Curry Cabral. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Miguel Bigotte Vieira. mbigottevieira@gmail.com

Recebido: 19 de maio de 2018 - Aceite: 14 de agosto de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2019



Discussion: The level of prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs to patients with diabetes mellitus is high. The concern of reducing non-steroidal anti-inflammatory drugs prescription to patients already on angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor antagonists and/or decreased renal function does not seem to exist.

Conclusion: In Portugal, the level of prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs to patients with diabetes mellitus should be reduced, particularly in the subgroups identified with higher prescription and with higher risk of progression to stage 5 chronic kidney disease.

Keywords: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Angiotensin Receptor Antagonists; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Diabetes Mellitus; Renal Insufficiency, Chronic

INTRODUÇÃO

Portugal apresenta a incidência mais elevada de doença renal crónica (DRC) estágio 5 e de necessidade de terapêutica substitutiva renal na Europa.^{1,2} Alguns estudos sugerem que, de entre os fatores que para isso contribuem, se encontram a elevada prevalência de diabetes *mellitus* e hipertensão arterial, o aumento da esperança média de vida com conseqüente envelhecimento da população, a melhoria dos cuidados de saúde que aumenta a sobrevivência de doentes com patologias crónicas cardiovasculares e neoplásicas associadas a DRC e a maior aceitação e acessibilidade à terapêutica substitutiva renal em Portugal.³

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) têm efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético constituindo o grupo terapêutico mais utilizado a nível mundial.⁴ A utilização de AINEs em doentes medicados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs) apresenta risco aumentado de agravamento da função renal dado ambas as classes farmacológicas contribuírem para a redução da pressão de filtração glomerular.^{5,6} Por este motivo, a utilização de AINEs, incluindo os inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), deve ser evitada em doentes com doença renal crónica. Neste grupo de doentes, outros fármacos como o paracetamol, tramadol ou a utilização breve de analgésicos narcóticos poderão manter o grau de eficácia terapêutica e ser mais seguros do que os AINEs.⁷ Em Portugal, diversos estudos demonstraram que o consumo de AINEs é frequente na população em geral.⁸⁻¹²

Com o presente trabalho pretendemos analisar a prescrição de AINEs em doentes com diabetes *mellitus* em Portugal, em particular em doentes com diminuição presumida da função renal e/ou com prescrição concomitante de IECAs ou ARAs. Pretendemos ainda identificar subgrupos de doentes com diabetes *mellitus* com elevada prescrição de AINEs.

MATERIAL E MÉTODOS

Fonte de dados

Analisámos a Base de Dados Nacional de Prescrições (BDNP) do Ministério da Saúde nos anos de 2015, 2016 e 2017. Foi analisada uma amostra aleatória de doentes, não tendo sido utilizada qualquer condicionante específica no processo de aleatorização. Na BDNP encontram-se registadas informações relativas à prescrição de medicamentos, incluindo o utente e o médico prescriptor. Nesta base de dados não se encontram registados outros dados dos doentes, tais como antecedentes pessoais ou resultados de métodos complementares de diagnóstico. A entidade Serviços Partilhados do Ministério da Saúde autorizou o acesso a

uma amostra aleatória anonimizada de doentes da BDNP do Ministério da Saúde.

Amostra do estudo

Neste estudo retrospectivo foram incluídos doentes adultos (idade ≥ 18 anos) a quem foram prescritos antidiabéticos orais (metformina, sulfonilureias, inibidores da DPP4, nateglidina, acarbose, pioglitazona, e inibidores da SGLT2) ou injetáveis (insulina ou análogos do GLP1) durante o período em análise, tendo o diagnóstico de diabetes *mellitus* sido inferido deste modo. Estes doentes foram divididos em quatro grupos: a) doentes com diabetes *mellitus* não medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da taxa de filtração glomerular (TFG); b) doentes com diabetes *mellitus* não medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG; c) doentes com diabetes *mellitus* medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da TFG; d) doentes com diabetes *mellitus* medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG. Foram considerados como tendo diminuição presumida da TFG os doentes a quem não foi prescrita metformina mas foram prescritos antidiabéticos orais que podem ser utilizados com TFG reduzidas (gliclazida, glimepirida, glipizida, nateglinida, alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, pioglitazona).¹³⁻¹⁵

Em todos os grupos, foi avaliado o padrão de prescrição de AINEs de acordo com as características do doente (idade, sexo e região de prescrição) e a especialidade do médico prescriptor caracterizando-se o número e a categoria de AINEs prescritos, o número de comprimidos e o número de embalagens prescritas por doente. Foi avaliada ainda a relação entre a categoria do AINE prescrito e a área geográfica de prescrição.

Análise estatística

Os dados foram analisados de forma agregada. As variáveis contínuas são descritas como média \pm desvio padrão, ou como mediana (intervalo interquartil) quando apresentam uma distribuição não-normal. As variáveis categóricas são descritas como número absoluto (percentagem). Para comparações das proporções de prescrição entre os grupos foram utilizados o teste de qui-quadrado e regressões logísticas. O valor de *p* foi considerado estatisticamente significativo se $< 0,05$. Os dados foram analisados com o *software* STATA 14.1 IC.

RESULTADOS

Foram analisadas 23 320 620 prescrições, correspondendo a um total de 610 157 doentes adultos, dos quais

Tabela 1 – Caracterização do número de embalagens de AINEs prescritas a doentes com diabetes *mellitus*, de acordo com o género, idade e região de prescrição

Variáveis	Doentes com diabetes <i>mellitus</i>		
	Prescrição ≥ 1 embalagem (%)	Prescrição ≥ 3 embalagens (%)	Prescrição ≥ 10 embalagens (%)
Género			
Masculino	65,2	32,8	6,9
Feminino	75,6	47,5	14,0
Grupos etários (anos)			
18 - 30	68,0	29,9	2,8
31 - 40	73,7	38,2	6,1
41 - 50	73,7	42,1	8,7
51 - 60	74,0	43,1	10,6
61 - 70	72,6	43,0	12,0
71 - 80	70,1	40,8	11,8
> 80	71,2	32,4	8,9
Regiões			
ARS Norte	70,3	39,3	9,7
ARS Centro	70,4	39,9	11,1
ARS Lisboa e Vale do Tejo	71,4	41,8	11,2
ARS Alentejo	72,9	43,1	12,6
ARS Algarve	67,9	38,6	10,6

Para todas as comparações o valor de p foi $< 0,001$ (teste qui-quadrado). A análise da idade como variável contínua também apresentou valor de $p < 0,001$ para a prescrição ≥ 1 , ≥ 3 e ≥ 10 embalagens (regressão logística). ARS: Administração Regional de Saúde.

104 306 doentes com diabetes *mellitus*. A idade média dos doentes com diabetes *mellitus* foi de $65,9 \pm 14,0$ anos e 52,1% eram do género feminino. Foram prescritos AINEs a 70,6% dos doentes com diabetes *mellitus* durante os três anos, dos quais 40,4% receberam prescrição de ≥ 3 embalagens e 10,6% ≥ 10 embalagens durante os três anos. A mediana do número de comprimidos de AINEs prescritos por doente foi de 60 (intervalo interquartil [IIQ] 27 - 136) e a mediana de embalagens prescritas foi de 2 (IIQ 1 - 5).

Na Tabela 1 apresenta-se a caracterização do número de embalagens de AINEs prescritas a doentes com diabetes *mellitus*, de acordo com o género, idade e região de prescrição. A prescrição de AINEs foi mais elevada no género feminino nas três categorias: ≥ 1 embalagem (75,6%), ≥ 3 embalagens (47,5%) e ≥ 10 embalagens (14%). A faixa etária dos 51 aos 60 anos apresentou a mais elevada prescrição ≥ 1 embalagem (74,0%) e ≥ 3 embalagens (43,1%). A prescrição de ≥ 10 embalagens foi mais frequente nos doentes com idades entre os 61 e os 79 anos. A Administração Regional de Saúde (ARS) do Alentejo apresentou a prescrição de AINEs mais elevada nas três categorias: ≥ 1 embalagem (72,9%), ≥ 3 embalagens (43,1%) e ≥ 10 embalagens (12,6%). Relativamente à especialidade do médico prescriptor, sete especialidades corresponderam a 89,8% das prescrições de AINEs a doentes com diabetes *mellitus* (Tabela 2). Do total de prescrições de AINEs, 66,8% foram efetuadas por médicos de Medicina Geral e Familiar, 8,0% por Ortopedia, 5,0% por Medicina Interna, 3,3% por Medicina Dentária, 3,0% por Cirurgia Geral, 2,2% por Medicina

Física e Reabilitação e 1,5% por Reumatologia.

Dos doentes com diabetes *mellitus* não medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da TFG, 69,9% receberam prescrição de AINEs, 38,3% ≥ 3 embalagens e 8,5% ≥ 10 embalagens, durante os três anos (Tabela 3). Dos doentes com diabetes *mellitus* não medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG, 66,5% receberam prescrição de AINEs, 35,9% ≥ 3 embalagens e 8,8% ≥ 10 embalagens durante os três anos. Dos doentes com diabetes *mellitus* medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da TFG, 71,5% receberam prescrição de AINEs, 41,6% ≥ 3 embalagens e 11,5% ≥ 10 embalagens durante os três anos. Dos doentes com diabetes *mellitus* medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG, 69,3% receberam prescrição de AINEs, 40,2% ≥ 3 embalagens e 11,5% ≥ 10 embalagens durante os três anos. Quer nos doentes não medicados com IECAs/ARAs, quer nos doentes medicados com IECAs/ARAs, não houve diferenças significativas na proporção de doentes aos quais foram prescritos AINEs, entre o subgrupo de doentes sem diminuição presumida da TFG e o subgrupo dos doentes com diminuição presumida da TFG.

Os cinco AINEs mais prescritos a doentes com diabetes *mellitus* (ibuprofeno, 20,14%; metamizol, 14,73%; diclofenac, 11,42%; etoricoxib, 11,12%; naproxeno, 10,75%) corresponderam a 68,16% do total de AINEs prescritos (Tabela 4). O padrão de prescrição de AINEs variou de acordo com a região do país (Tabela 5).

Tabela 2 – Prescrição de AINEs a doentes com diabetes *mellitus*, de acordo com a especialidade médica

Especialidade	(P%)*	Especialidade	(P%)*	Especialidade	(P%)*
Medicina Geral e Familiar	64,84	Endocrinologia e Nutrição	0,38	Saúde Pública	0,08
Ortopedia	7,98	Neurologia	0,35	Imunoalergologia	0,07
Medicina Interna	5,01	Angiologia e Cirurgia Vascular	0,33	Patologia Clínica	0,07
Medicina Dentária	3,31	Psiquiatria	0,30	Medicina Desportiva	0,03
Cirurgia Geral	3,00	Oftalmologia	0,26	Radiologia	0,03
Medicina Física e Reabilitação	2,19	Nefrologia	0,21	Anatomia Patológica	0,02
Reumatologia	1,47	Cirurgia Plástica Reconstructiva e Estética	0,17	Neurorradiologia	0,02
Urologia	0,93	Gastroenterologia	0,17	Cirurgia Pediátrica	0,01
Neurocirurgia	0,67	Imunohemoterapia	0,14	Medicina Nuclear	0,01
Ginecologia/Obstetrícia	0,65	Dermato-Venereologia	0,13	Medicina Tropical	0,01
Otorrinolaringologia	0,61	Pediatria	0,13	Psiquiatria da Infância e da Adolescência	0,01
Anestesiologia	0,52	Cardiologia Pediátrica	0,12	Genética Médica	< 0,01
Medicina do Trabalho	0,46	Cirurgia Cardiorácica	0,12	Farmacologia Clínica	< 0,01
Cardiologia	0,43	Hematologia Clínica	0,11	Medicina Legal	< 0,01
Pneumologia	0,42	Radioncologia	0,09	Medicina Intensiva	< 0,01
Estomatologia	0,41	Cirurgia Maxilo-Facial	0,08	Outros	3,18
Oncologia Médica	0,39	Doenças Infecciosas	0,08		

(P%)*: prescrições de anti-inflamatórios não esteroides (%)

DISCUSSÃO

A avaliação efetuada numa amostra aleatória de doentes com diabetes *mellitus* mostra que a prescrição de AINEs a estes doentes é elevada em Portugal. No entanto, quer nos doentes não medicados com IECAs/ARAs, quer nos doentes medicados com IECAs/ARAs, não houve diferenças significativas na proporção de doentes aos quais foram prescritos AINEs, entre o subgrupo de doentes sem diminuição presumida da TFG e o subgrupo de doentes com diminuição presumida da TFG. Estes resultados sugerem não parecer existir no médico prescritor uma preocupação na menor utilização de AINEs em doentes com diabetes *mellitus* que estejam simultaneamente medicados com IECAs/ARAs e/ou que apresentem diminuição da função renal. Consideramos este aspecto do padrão de prescrição particularmente relevante tendo em consideração a elevada incidência e prevalência de DRC em Portugal. A relevância do presente estudo reside no facto de avaliar um factor de risco modificável (o padrão de prescrição de

AINEs) numa população com elevado risco de DRC e progressão de DRC (os doentes com diabetes *mellitus*) em Portugal.

Estudos prévios realizados em população urbana e rural seguida em centros de saúde portugueses estimaram em cerca de 8% o número de doentes medicados cronicamente com AINEs.^{8,9} Um inquérito realizado a 450 utilizadores de farmácias na região Centro detetou um consumo de AINEs no semestre anterior ao da realização do questionário de 58%, aumentando o seu consumo em idades mais avançadas.¹⁰ Um inquérito realizado a 300 médicos de Medicina Geral e Familiar (MGF) de todo o país sobre a perceção do consumo de AINEs pelos doentes detetou que cerca de 38% dos doentes avaliados em consulta consumiam AINEs, não tendo sido detetadas diferenças de acordo com o local de prescrição do país.⁸ Em 2014, quatro dos 100 medicamentos mais vendidos em Portugal foram AINEs.¹¹ Um questionário realizado em farmácias portuguesas a consumidores de AINEs detetou que

Tabela 3 – Caracterização do número de embalagens de AINEs prescritas a doentes com diabetes *mellitus*, de acordo com a prescrição simultânea de IECAs/ARAs e a TFG presumida

Número de embalagens de AINEs	Total de doentes (n = 104 306)	A - Doentes não medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da TFG (n = 25 307)	B - Doentes não medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG (n = 3821)	C - Doentes medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da TFG (n = 61 343)	D - Doentes medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG (n = 13 835)
≥ 1	73 645 (70,6%)	17 678 (69,9%)	2542 (66,5%)	43 840 (71,5%)	9585 (69,3%)
≥ 3	42 168 (40,4%)	9703 (38,3%)	1373 (35,9%)	25 529 (41,6%)	5563 (40,2%)
≥ 10	12 096 (10,6%)	2138 (8,5%)	335 (8,8%)	7038 (11,5%)	1585 (11,5%)

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides; ARAs: antagonistas dos recetores da angiotensina; IECAs: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; TFG: taxa de filtração glomerular. Valores de *p* após ajuste para idade e sexo (regressão logística) para comparação entre grupos das proporções de prescrição de: ≥ 1 embalagens de AINEs 0,463 (A vs B), 0,074 (C vs D); ≥ 3 embalagens de AINEs 0,323 (A vs B), 0,648 (C vs D); ≥ 10 embalagens de AINEs 0,801 (A vs B), C vs D 0,530 (C vs D).

Tabela 4 – Caracterização das categorias e número de embalagens de AINEs prescritas a doentes com diabetes *mellitus*

AINEs	Número de embalagens	
	n	%
Ibuprofeno	77 142	20,14
Metamizol	56 426	14,73
Diclofenac	43 738	11,42
Etoricoxib	42 582	11,12
Naproxeno	41 163	10,75
Nimesulida	26 623	6,95
Etodolac	21 524	5,62
Cetoprofeno	12 149	3,17
Aceclofenac	11 266	2,94
Celecoxib	8570	2,24
Acemetacina	8080	2,11
Meloxicam	6261	1,63
Diclofenac + Misoprostol	5764	1,51
Piroxicam	4995	1,30
Naproxeno + Esomeprazol	4105	1,07
Indometacina	3214	0,84
Lornoxicam	2386	0,62
Dexibuprofeno	2115	0,55
Proglumetacina	1806	0,47
Etofenamato	1387	0,36
Outros	1684	0,46
Total	382 980	100,00

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides

o principal motivo de consumo de AINEs era a existência de patologias osteoarticulares.¹² Uma análise realizada a 1993 utentes seguidos em centros de saúde portugueses detetou que 73% apresentavam múltiplas comorbilidades, definidas como presença de duas ou mais patologias em simultâneo.¹⁶ Verifica-se que a presença de múltiplas comorbilidades no mesmo doente se encontra associada a pior qualidade de vida e a maior dificuldade no seguimento e tratamento.^{17,18} Destaca-se que a melhoria do acesso e racionalização da prescrição e consumo de medicamentos analgésicos constitui um dos objectivos específicos do programa nacional de controlo da dor.¹⁹

Na literatura referente a outros países europeus, nomeadamente na Escócia, observou-se uma diminuição da prescrição de AINEs nos seis meses após a introdução do

valor da estimativa de TFG a acompanhar o valor de creatinina nos resultados das análises sanguíneas dos doentes. Na avaliação dessa redução de acordo com o estágio de DRC, verificou-se diminuição de 18,8% para 15,5% no estágio 3; de 15,4% para 10,7% no estágio 4 e de 7,0% para 6,3% no estágio 5. Verificou-se ainda um aumento dos valores de TFG estimada após a interrupção destes fármacos.²⁰ Na Polónia, verificou-se que cerca de 70% dos doentes com DRC estágio 1 a 4 consomem regularmente AINEs.²⁰ Nos Estados Unidos da América, de acordo com uma análise de um registo representativo da população civil não institucionalizada, cerca de 5,5% dos doentes com TFG estimada ≤ 60 ml/min/min/1,73 m² tinha consumido diariamente AINEs durante o mês anterior à aplicação do questionário.²¹ Um estudo realizado na África do Sul identificou que a proporção de doentes com DRC a quem haviam sido prescritos AINEs no ano precedente se situava entre 26% e 40%.²² Os nossos resultados devem ser devidamente contextualizados antes de proceder a análises comparativas com os estudos realizados noutros países, uma vez que analisámos a proporção de doentes medicados ao longo de três anos. Por outro lado, estudámos um grupo de doentes com elevado risco de descompensação aguda e/ou agravamento da função renal quando medicados com AINEs, os doentes com diabetes *mellitus* e, em particular, aqueles com TFG reduzida.

Os AINEs exercem o seu efeito terapêutico através da inibição da síntese de prostaglandinas, pelas enzimas ciclooxigenases, a partir do ácido araquidónico.²³ As prostaglandinas secretadas a nível renal estimulam a vasodilatação da arteriola aferente na presença de vasoconstritores como a angiotensina II. Neste sentido, exercem efeito contra-regulador ao estado de vasoconstricção que predomina em situações de hipovolemia. Doentes com diminuição efectiva do volume circulante apresentam risco mais elevado de desenvolver vasoconstricção renal e diminuição da TFG quando a síntese de prostaglandinas é farmacologicamente inibida. A DRC é um estado fisiopatológico dependente de prostaglandinas, pelo que os doentes com DRC apresentam risco mais elevado de lesão renal associada à administração de AINEs. Estima-se que a exposição a AINEs duplique o risco de hospitalização

Tabela 5 – Caracterização das cinco categorias mais comuns de AINEs prescritas a doentes com diabetes *mellitus*, de acordo com a região de prescrição

AINEs	ARS Norte	ARS Centro	ARS Lisboa e Vale do Tejo	ARS Alentejo	ARS Algarve
1º	Ibuprofeno (23,6%)	Ibuprofeno (20,0%)	Metamizol (22,8%)	Metamizol (21,5%)	Ibuprofeno (18,5%)
2º	Diclofenac (19,0%)	Metamizol (20,0%)	Ibuprofeno (19,5%)	Ibuprofeno (16,9%)	Metamizol (17,9%)
3º	Etoricoxib (12,0%)	Diclofenac (12,5%)	Diclofenac (14,6%)	Diclofenac (18,0%)	Etoricoxib (14,9%)
4º	Naproxeno (11,5%)	Etoricoxib (12,2%)	Naproxeno (11,7%)	Etoricoxib (11,1%)	Diclofenac (13,1%)
5º	Nimesulida (8,7%)	Naproxeno (10,4%)	Etoricoxib (10,5%)	Naproxeno (10,9%)	Naproxeno (8,9%)

AINEs: anti-inflamatórios não esteróides; ARS: Administração Regional de Saúde

por lesão renal aguda em doentes com DRC. Existem ainda efeitos idiossincráticos, destacando-se a ocorrência de nefrite intersticial aguda e de doenças glomerulares, mais frequentemente, a doença de lesões mínimas e, menos frequentemente, a nefropatia membranosa. Neste sentido, os AINEs podem apresentar como efeitos adversos a nível renal a ocorrência de lesão renal aguda mediada por necrose tubular aguda ou efeito hemodinâmico pré-renal; doença glomerular mediada por doença de lesões mínimas ou nefropatia membranosa, nefrite intersticial aguda, hipercaliémia (hipoaldosteronismo hiporreninémico), hiponatremia, hipertensão, necrose papilar aguda e nefrite tubulointersticial crónica (nefropatia de analgésicos). Estima-se que 1% a 5% dos doentes que consomem AINEs desenvolvem alguma forma de nefrotoxicidade.^{5,24-27} De salientar que os doentes com diabetes *mellitus* apresentam risco aumentado de outras complicações dos AINEs como a ocorrência de hemorragia digestiva e de eventos vasculares cardíacos e cerebrais.²⁸⁻³⁰

Apesar dos efeitos adversos referidos, a efetividade dos AINEs é elevada em determinadas patologias, pelo que a prescrição destes fármacos poderá ser adequada nestas patologias.²⁸ No entanto, realça-se a importância de serem consideradas alternativas terapêuticas sempre que são prescritos AINEs, em particular em doentes que apresentam comorbilidades que potenciam o risco de ocorrência de efeitos adversos associados aos AINEs.^{28,29}

Como pontos fortes do nosso estudo, salientamos a utilização de uma amostra representativa de toda a população adulta de Portugal continental, a inclusão de um período de três anos, o elevado número de doentes incluídos na análise, a inclusão de todas as categorias de AINEs existentes no mercado em Portugal, o facto de termos tido acesso a todas as prescrições emitidas aos doentes estudados e a ausência de dados em falta relativamente às variáveis analisadas, dado o seu preenchimento ser condição necessária para a emissão de receitas. Destacamos ainda a BDNP ter sido previamente utilizada em estudos que avaliaram a prescrição medicamentosa em Portugal.³¹

Considerando as limitações deste estudo, a BDNP não inclui as prescrições da Região Autónoma da Madeira e da Região Autónoma dos Açores, que são registadas em sistemas informáticos independentes, pelo que a análise incidu apenas sobre as prescrições realizadas em Portugal Continental. Dado a BDNP conter dados sobre a prescrição de fármacos, mas não sobre a sua aquisição, não é possível confirmar se os medicamentos prescritos foram adquiridos e se foram consumidos. A BDNP também não inclui o registo dos medicamentos não sujeitos a receita médica, nos quais se incluem três dos cinco AINEs mais prescritos (ibuprofeno, naproxeno, diclofenac).³² Neste sentido, o consumo de AINEs por doentes com diabetes *mellitus* poderá ser superior ao detetado no presente estudo, o que reforça a importância da análise deste tema. Dado a BDNP não conter informação sobre os antecedentes pessoais dos doentes, aferiu-se a presença de diabetes *mellitus* através da prescrição de antidiabéticos orais ou injetáveis. Foi

ainda necessário inferir quais os doentes com diabetes *mellitus* com diminuição presumida da TFG. A BDNP apresenta dados anonimizados sobre as prescrições realizadas em Portugal pelo que a identificação de doentes com possível diminuição da TFG apenas pode ser feita através do padrão de prescrição de fármacos. Para este efeito, seleccionámos os indivíduos a quem não foi prescrita metformina e a quem foram prescritos antidiabéticos orais que podem ser utilizados com TFG reduzidas. Apesar de a insulina ser um dos fármacos que podem ser prescritos em doentes com alteração da função renal, não foram considerados doentes com diabetes *mellitus* com diminuição presumida da TFG os doentes a quem tivesse sido prescrita apenas insulina, dado que estes indivíduos poderiam corresponder a doentes com diabetes *mellitus* tipo 1.¹³ Atendendo a que a metformina está indicada como terapêutica de primeira linha na diabetes *mellitus* tipo 2, estando contra-indicada para doentes com TFG < 30 mL/min/1,73 m², consideramos que o critério acima definido é o mais adequado perante os dados disponíveis. A BDNP não permite avaliar o motivo da prescrição dos fármacos avaliados. Os IECAs/ARAs podem ter sido prescritos por diversos motivos, nomeadamente pelo seu efeito de redução da pressão arterial e da proteinúria. Do mesmo modo, não é possível identificar quais foram as indicações para prescrever AINEs, pelo que muitos doentes poderão ter sido adequadamente medicados com AINEs.

Em estudos futuros nesta área, seria interessante avaliar a utilização de AINEs adquiridos sem receita médica. Concomitantemente, seria interessante avaliar se existe um padrão de sazonalidade na sua utilização. Mais relevante do ponto de vista de Saúde Pública, seria avaliar o impacto da modificação do padrão de prescrição de AINEs a doentes com diabetes *mellitus* na incidência de efeitos adversos desta classe terapêutica e na incidência de DRC/agudização de DRC.

CONCLUSÃO

A prescrição de AINEs a doentes com diabetes *mellitus* em Portugal é elevada, o que pode contribuir para a elevada prevalência de DRC estágio 5. Os nossos resultados sugerem não parecer existir no médico prescriptor uma preocupação na menor utilização de AINEs em doentes com diabetes *mellitus* que estejam simultaneamente medicados com IECAs/ARA e/ou que apresentem diminuição da função renal. A prescrição de AINEs a doentes com diabetes *mellitus* em Portugal tem potencial para ser reduzida, particularmente nos subgrupos identificados com prescrição mais elevada e com maior risco de DRC ou progressão de DRC. Os resultados do nosso estudo sugerem que poderá haver benefício na implementação de estratégias que incentivem a redução da prescrição de AINEs em doentes com diabetes *mellitus*, sobretudo nos subgrupos de maior risco. Será importante a realização de novos estudos que tenham como objetivo avaliar o impacto de medidas que promovam uma alteração dos padrões de prescrição.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à entidade Serviços Partilhados do Ministério da Saúde a autorização e cedência dos dados da BDNP.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

REFERÊNCIAS

- Portuguese Society of Nephrology. Portuguese Registry of Dialysis and Transplantation. Lisboa: PSN; 2017.
- Vinhas J, Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita A, Fona MC, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study. *Nephron Clin Pract.* 2011;119:c35–40.
- Nolasco F, Loureiro A, Ferreira A, Macário F, Barata JD, Sá HO, et al. Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência. 2017. [acedido 2018 mai 05]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/06/RNEHR-Nefrologia-Aprovada-19-06-2017.pdf>.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375:2519–29.
- Perazella MA, Shirali A. 37 - Kidney disease caused by therapeutic agents. In: Gilbert SJ, Weiner DE, editors. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2014. p. 326–36.
- Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals.* 2010;3:2291–321.
- American Society of Nephrology. Avoid nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in individuals with hypertension or heart failure or CKD of all causes, including diabetes. 2012; [acedido 2018 mai 05]. Disponível em: <http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-nephrology-nsaids-in-individuals-with-hypertension-heart-failure-or-chronic-kidney-disease/>
- Areia M, Pereira AD, Banhudo A, Coutinho G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection gap among family physicians: results from a survey. *GE J Port Gastroenterol.* 2013;20:243–9.
- Ferreira R. Consumo crónico de medicamentos na população de um Centro de Saúde. *Rev Port Clin Geral.* 2007;23:125-32.
- Monteiro C, Miranda C, Brito F, Fonseca C, Araujo A. Consumption patterns of NSAIDs in central Portugal and the role of pharmacy professionals in promoting their rational use. *Drugs Therapy Perspectives.* 2017;33:32–40.
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Estatística do medicamento e produtos de saúde. 2014. [acedido em 2018 mai 05]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estat%C3%ADstica+do+Medicamento+2014/988074f4-4f89-4a7c-9055-844cb88e93fd?verson=1.2>.
- Nunes AP, Costa IM, Costa FA. Determinants of self-medication with NSAIDs in a Portuguese community pharmacy. *Pharm Pract.* 2016;14:648.
- Abou-Saleh A, Bain SC, Goldsmith DJA. Chapter 32 - Management of the Diabetic Patient with Chronic Kidney Disease. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Filadelfia: Elsevier; 2018. p.385–95.
- American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41:S73–85.
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). *Prontuário terapêutico* [Internet]. [acedido 2018 mai 05]. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>.
- Prazeres F, Santiago L. Prevalence of multimorbidity in the adult population attending primary care in Portugal: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5:e009287.
- Prazeres F, Santiago L. The knowledge, awareness, and practices of Portuguese general practitioners regarding multimorbidity and its management: qualitative perspectives from open-ended questions. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13:1097.
- Prazeres F, Santiago L. Relationship between health-related quality of life, perceived family support and unmet health needs in adult patients with multimorbidity attending primary care in Portugal: a multicentre cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:156.
- Direção Geral da Saúde. Programa Nacional de Controlo da Dor. Lisboa: DGV; 2008.
- Wei L, MacDonald TM, Jennings C, Sheng X, Flynn RW, Murphy MJ. Estimated GFR reporting is associated with decreased nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing and increased renal function. *Kidney Int.* 2013;84:174–8.
- Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, Hsu CY, Hedgeman E, Robinson B, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med.* 2011;9:423–30.
- Meuwesen WP, du Plessis JM, Burger JR, Lubbe MS, Cockeran M. Prescribing patterns of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease patients in the South African private sector. *Int J Clin Pharm.* 2016;38:863–9.
- Markowitz GS, Bombback AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1291–9.
- Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2017;18:124.
- De Broe ME, Elseviers MM. Over-the-counter analgesic use. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2098–103.
- Ibáñez L, Morlans M, Vidal X, Martínez MJ, Laporte J-R. Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2005;67:2393–8.
- Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1675–9.
- Felson DT. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 2016;375:2595–6.
- Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ.* 2013;346:f3195.
- Kim J, Lee J, Shin CM, Lee DH, Park B-J. Risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events due to NSAIDs in the diabetic elderly population. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3:e000133.
- Sousa DC, Leal I, Nascimento N, Marques-Neves C, Tuulonen A, Abegão Pinto L. Use of ocular hypotensive medications in Portugal: PEM Study: a cross-sectional nationwide analysis. *J Glaucoma.* 2017;26:571–6.
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). [Internet]. [acedido 2018 fev 04]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/locais-de-venda-mnsrm/lista_de_mnsrm.